

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



**Efecto de la hormona de crecimiento
recombinante humana en la regeneración de
nervio periférico: Trabajo experimental en el
nervio cubital de la rata.**

Tesis doctoral

Javier Manuel Saceda Gutiérrez

Madrid 2016

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



**Efecto de la hormona de crecimiento
recombinante humana en la regeneración de
nervio periférico: Trabajo experimental en el
nervio cubital de la rata.**

Tesis doctoral

Autor: Javier Manuel Saceda Gutiérrez

Director: Alberto Isla Guerrero



Don Alberto Isla Guerrero, Profesor Titular del departamento de Cirugía y Jefe de Sección del Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que **Don Javier Manuel Saceda Gutiérrez** ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo para optar al grado de Doctor en Medicina titulado “**Efecto de la hormona de crecimiento recombinante humana en la regeneración de nervio periférico: Trabajo experimental en el nervio cubital de la rata**”, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

Madrid 2016

Alberto Isla Guerrero

“Es preciso sacudir enérgicamente el bosque de las neuronas cerebrales adormecidas; es menester hacerlas vibrar con la emoción de lo nuevo e infundirles nobles y elevadas inquietudes.”

Santiago Ramon y Cajal

Agradecimientos

En primer lugar quiero dar agradecer al Dr. Alberto Isla, mi director de tesis, por su gran ayuda en este trabajo. El ha sido quien ha influido de forma muy positiva en mi formación como neurocirujano, ya que ha sido un ejemplo a seguir desde mi comienzo como residente, debido a su capacidad de trabajo, su trato con los pacientes y su incansable espíritu investigador. Gracias a sus consejos y sugerencias ha sido posible realizar este estudio. He aprendido mucho trabajando contigo y espero seguir así durante muchos años.

Debo dar las gracias a la Dra. Susana Santiago, excelente neurofisióloga y mejor persona, por su generosa colaboración durante el estudio. Ha sido un privilegio haber contado contigo, ya que sin tu ayuda este trabajo no se podría haber llevado a cabo.

También quiero agradecer a la Dra. Carmen Morales, gran neuropatóloga, las magníficas preparaciones que realizó con las muestras recogidas, y que han dado lugar a unas fotos muy gráficas.

Gracias a la Dra. Rosario Madero, responsable de la Unidad de Investigación y Bioestadística, por compartir su gran experiencia y conocimiento.

Quiero agradecer al personal del Departamento de Cirugía Experimental del Hospital la Paz su colaboración durante la realización del trabajo. Especialmente a la Dra. Carlota Largo, directora del animalario, por sus consejos y recomendaciones.

Me gustaría dar las gracias a mis amigos que han sabido apoyarme en los momentos difíciles. También agradecer a mi compañera de equipo, Oli, su colaboración y empatía durante la elaboración de esta tesis.

Por último, tengo que agradecer profundamente a mi familia, su ayuda, su apoyo y su comprensión; gracias a ellos he podido llegar donde estoy. Todos los valores que tengo como persona los he aprendido de ellos, y estoy muy orgulloso.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. RESUMEN	12
2. INTRODUCCIÓN	14
2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LESIONES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS	14
2.2 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA	16
2.3 ANATOMÍA DEL SISTEMA NERVIOSO HUMANO	19
2.3.1 <i>Anatomía del plexo braquial/nervio cubital de la rata</i>	23
2.4 ESTRUCTURA DE LA NEURONA	25
2.4.1 <i>Núcleo</i>	25
2.4.2 <i>Soma o cuerpo neuronal</i>	26
2.4.3 <i>Dendritas</i>	26
2.4.4 <i>Axón o cilindroeje</i>	27
2.5 MORFOLOGÍA DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS	28
2.5.1 <i>Fascículos</i>	29
2.5.2 <i>Cubiertas de los nervios periféricos</i>	30
- <i>Epineuro</i>	
- <i>Perineuro</i>	
- <i>Endoneuro</i>	
2.5.3 <i>Vascularización</i>	34
2.5.4 <i>Nervi-nervorum</i>	36
2.6 MIELINIZACIÓN DEL NERVIO PERIFÉRICO.	
<i>La célula de Schwann.</i>	36
2.6.1 <i>Proliferación</i>	37
2.6.2 <i>Desarrollo</i>	37
2.6.3 <i>Morfología y ultraestructura de la célula de Schwann</i>	38
2.6.4 <i>Interacción célula de Schwann-axón</i>	39
2.6.5 <i>Mielina y mielinización</i>	40

2.6.6 <i>Papel de las células de Schwann en la regeneración del nervio periférico</i>	41
2.7 FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN NERVIOSA	42
2.7.1 <i>Cambios proximales a la lesión</i>	42
2.7.2 <i>Cambios en el foco de la lesión</i>	42
2.7.3 <i>Cambios distales a la lesión</i>	43
2.7.4 <i>Histología de la degeneración wallerina</i>	44
2.7.5 <i>Histología del proceso de regeneración del nervio periférico</i>	46
2.7.6 <i>La importancia del muñón distal</i>	48
2.7.7 <i>El papel de la lámina basal</i>	49
2.8 ALTERACIONES MOLECULARES INDUCIDAS POR LA LESIÓN	49
2.9 CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS	53
2.10 ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO EN LAS LESIONES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS	56
2.10.1 <i>Grados de lesión</i>	57
2.10.2 <i>Localización de las lesiones nerviosas periféricas</i>	61
2.10.3 <i>Evaluación y pronóstico electromiográfico</i>	63
2.11 TÉCNICAS DE REPARACION NERVIOSAS	65
2.11.1 <i>Neurorrafia</i>	66
2.11.2 <i>Unión del nervio sin sutura</i>	68
2.11.3 <i>Injertos</i>	69
2.11.4 <i>Conductos biológicos</i>	71
2.11.5 <i>Reparaciones en tubo de silicona</i>	71
2.11.6 <i>Transferencias nerviosas o neurotización</i>	72
2.11.7 <i>Neurolisis externa</i>	73
2.11.8 <i>Transferencias tendinosas</i>	74
2.12 FACTORES NEUOTRÓFICOS	74

2.13 TERAPIAS EXPERIMENTALES EN REGENERACIÓN DE NERVIO PERIFÉRICO	76
2.13.1 <i>Guías de crecimiento nervioso</i>	76
2.13.2 <i>Farmacoterapia</i>	76
2.13.3 <i>Terapia celular</i>	77
2.14 HORMONA DE CRECIMIENTO	77
2.14.1 <i>Estructura</i>	77
2.14.2 <i>Secreción</i>	78
2.14.3 <i>Transporte plasmático</i>	78
2.14.4 <i>Receptor de GH</i>	79
2.14.5 <i>Mecanismo de Acción</i>	79
2.14.6 <i>Efectos de la GH</i>	80
2.15 IGF-1 (FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO)	81
2.15.1 <i>Síntesis y circulación</i>	82
2.15.2 <i>Receptores</i>	82
2.15.3 <i>Mecanismo de acción</i>	83
2.15.4 <i>IGF-1 en la regeneración nerviosa</i>	83
 3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	 86
 4. OBJETIVOS	 89
 5. MATERIAL Y MÉTODOS	 91
5.1 TIPO DE ENSAYO	91
5.2 ELECCIÓN DEL ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN	91
5.3 ESTABULARIO Y CONDICIONES DE MANTENIMIENTO	91
5.4 RECURSOS MATERIALES/INSTALACIONES	91
5.4.1 <i>Quirófano experimental</i>	91
5.4.2 <i>Material quirúrgico</i>	92

5.5 HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA (GENOTONORM®)	93
5.5.1 <i>Composición cualitativa y cuantitativa</i>	93
5.5.2 <i>Absorción</i>	94
5.5.3 <i>Eliminación</i>	94
5.5.4 <i>Grupos de población</i>	94
5.5.5 <i>Posología</i>	94
5.6 DISEÑO DEL ESTUDIO	95
5.6.1 <i>Procedimiento quirúrgico</i>	95
5.6.2 <i>Estudio neurofisiológico</i>	97
5.6.3 <i>Estudio histológico</i>	99
5.6.4 <i>Estudio estadístico</i>	100
6. RESULTADOS	102
6.1 EFECTOS CLÍNICOS DE LA SECCIÓN DEL NERVI CUBITAL	102
6.2 ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO	102
6.3 ESTUDIO HISTOLÓGICO	107
7. DISCUSIÓN	112
8. CONCLUSIONES	124
9. BIBLIOGRAFÍA	127
10. LISTADO DE ABREVIATURAS	144

RESUMEN

1. RESUMEN

Cuando se producen lesiones en los nervios periféricos se pueden utilizar diferentes sustancias o productos para intentar mejorar su crecimiento y reparación.

En el presente trabajo valoramos la efectividad de la hormona de crecimiento recombinante humana (Somatropina, GH) en la lesión del nervio periférico de la rata Wistar.

Mediante técnica microquirúrgica se disecaba el nervio cubital en parte proximal de la extremidad superior de la rata. Posteriormente se seccionaba el nervio, suturando el cabo proximal y distal a un tubo de PVC para que regenerase a través de éste. Se han estudiado 32 nervios cubitales, obteniendo de forma aleatorizada: 18 nervios que han regenerado bajo el efecto de la hormona de crecimiento y 14 nervios sin la acción de la hormona.

Se ha llevado a cabo un seguimiento durante 8 semanas, realizando electroneurografía de superficie cada 1-2 semanas tras la intervención. Hemos encontrado en el grupo que recibió la hormona: una mejoría significativa en la recuperación de la velocidad de conducción y un mayor incremento gradual en la amplitud del potencial motor a partir de la quinta semana, respecto al grupo que no se le administró la hormona.

En el estudio histológico realizado al final del estudio, encontramos en el grupo de ratas a las que se les administró la hormona: una mejor arquitectura del nervio regenerado, una mayor densidad de fibras nerviosas, una mayor mielinización con menor grado de fibrosis y tejido de granulación endoneural.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LESIONES DE LOS NERVIOS PERIFERICOS

Las lesiones de los nervios periféricos (LNP) representan una causa muy importante de morbilidad y discapacidad en los pacientes afectados, y generan altos costes económicos^{1,2}. La incidencia estimada de este tipo de lesiones es de 13.9/100.000 habitantes por año. De todos los pacientes admitidos en centros traumatológicos de primer nivel, aproximadamente del 1,3% al 2,8 % tienen una lesión nerviosa periférica^{3,4}. Si se incluyen las lesiones radicales y de los plexos, la incidencia aumenta hasta el 5%. Los traumatismos de la extremidad superior representan el 10-30% de la asistencia urgente en un accidente⁵. Hasta el 73% de las lesiones nerviosas ocurren en las extremidades superiores, afectando al plexo braquial, y al nervio radial y cubital principalmente⁶.

La mayoría de los pacientes son jóvenes (18-43 años). En adultos, el género masculino es el más afectado (3:1), mientras que en niños no existe un predominio en la distribución por género⁷.

La lesión de nervio periférico está relacionada con la ocupación y el estilo de vida. Las ocupaciones más vulnerables a sufrir una LNP corresponden a trabajadores en actividades agrícolas, ganaderas y forestales.

Estas lesiones tienen un impacto severo en la capacidad de trabajo y en las actividades diarias y de ocio del paciente⁸. Suponen una enorme repercusión en la atención sanitaria, en la economía por la pérdida de producción laboral, y una desconexión social. En Estados Unidos (EE.UU.) se realizan aproximadamente 50.000 intervenciones quirúrgicas para reparar las LNP anualmente⁹, con un coste anual de 7 mil millones de dólares. El tiempo promedio de hospitalización es de 6 días³.

Las lesiones aisladas de los nervios cubital y mediano en el antebrazo, suponen un coste total aproximado de 30.000 y 50.000 euros, respectivamente, donde aproximadamente el 85% son pérdidas de producción laboral¹⁰. Se estima que el coste

anual sólo en la Unión Europea podría ser mayor de 2,2 billones de euros, lo que demuestra que las mejoras en las estrategias terapéuticas sobre las LNP podrían, no sólo mejorar la situación funcional de los pacientes, sino también reducir significativamente los costes sociales¹¹.

La etiología de la LNP incluye lesiones penetrantes, aplastamiento, isquemia, y tracción, así como, aunque menos comunes, el choque eléctrico o la vibración¹². Los accidentes de tráfico son la causa más frecuente de lesiones ocasionadas por estiramiento sostenido. En EE.UU. y Canadá, la principal causa de LNP es por accidente de coche (26-46%); en cambio, en otros países las lesiones por arma blanca representan el principal mecanismo (61%)^{6,13}. Hasta el 15% son lesiones iatrogénicas, especialmente concomitantes a cirugía ortopédica, siendo el riesgo mayor en la osteosíntesis del húmero, la prótesis de cadera¹⁴, y la osteosíntesis de fémur.

La lesión por arma punzo-cortante suele provocar principalmente un grado de lesión tipo neurotmesis, mientras que los traumatismos directos se relacionan con axonotmesis, y las fracturas con neurapraxias.

En el miembro superior, el nervio que se afecta con más frecuencia es el radial, seguido por cubital y el mediano. Las LNP en los miembros inferiores son menos comunes, siendo el ciático el que se afecta con más frecuencia, seguido por el peroneal y raramente el tibial o el femoral. Con cierta frecuencia se asocian fracturas de huesos próximos, como por ejemplo la fractura humeral y la neuropatía radial asociada.

Las lesiones nerviosas periféricas pueden verse aisladas o acompañadas a menudo de traumatismo del sistema nervioso central, haciendo que el reconocimiento de la lesión periférica sea problemática. Aproximadamente el 60% de los pacientes con lesión nerviosa periférica tienen traumatismo craneoencefálico. Es fácil no diagnosticar las LNP en pacientes con lesión traumática grave del sistema nervioso central, dado que la historia y el examen clínico neurológico está limitado en estadios iniciales.

Las lesiones traumáticas del plexo braquial son las que peor pronóstico funcional tienen de todas las LNP que se pueden producir. Generalmente, estas lesiones se producen después de un traumatismo muy violento, como accidentes de tráfico, accidentes laborales o heridas por arma blanca o de fuego. Aproximadamente, el 70% de las lesiones del plexo braquial se producen por accidentes de tráfico, y el 70% de éstas se deben a accidentes de motocicleta¹⁵. En España los accidentes de motocicleta son la causa principal. Con lo mencionado anteriormente y teniendo en cuenta que aproximadamente el 1% de los politraumatizados sufren una lesión del plexo braquial, en España se estima una cantidad aproximada de 160 a 320 casos al año en adultos. La incidencia de parálisis braquial obstétrica oscila entre 1-2 casos por cada 1000 nacidos vivos en los países industrializados. En España, la tasa de natalidad actual es de unos 400.000 niños por año (426.303, en el año 2014), lo que nos lleva a estimar una frecuencia aproximada de unas 600 parálisis obstétricas al año.

2.2 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

La reparación del tejido nervioso ha sido motivo de investigación desde hace siglos. A pesar de que los avances más significativos en la reparación y regeneración de los nervios se han adquirido a lo largo de las últimas décadas, el estudio de la reparación de los nervios y el potencial de regeneración se remonta a tiempos antiguos (Galeno en el s. II). Tras superar la idea, hace más de cien años, de que los nervios no podían regenerarse espontáneamente y que su manipulación podía impedir la funcionalidad del mismo, han sido numerosos los científicos que han profundizado en el estudio de la regeneración del nervio periférico.

La primera descripción sobre el sistema nervioso periférico se encuentra en los escritos de Hipócrates de Kos (s. V-IV a. de C.) donde se diferencia entre tendones y nervios. Galeno (s. II) describió los efectos de la sección de los nervios sensitivos y motores.

La excitabilidad de las fibras nerviosas fue descrita por Frances Glisson (s. XVII), la estructura microscópica por Antonj van Leewenhoek (s. XVII), y la división de la fibra nerviosa entre axón y vaina de mielina por Fontana (s. XVIII). La función

nerviosa fue evidenciada por Galvani (s. XVIII), demostrando que las fibras nerviosas respondían a la estimulación eléctrica. La organización anatómica fue apreciada por Sir Charles Bell (s. XIX), quien observó que las fibras nerviosas motoras estaban asociadas con las raíces espinales anteriores, y Francois Magendie (s. XIX) determinó que la función sensitiva de los nervios estaba asociada a las raíces dorsales. Robert Remak (s. XIX) diferenció entre fibras mielinizadas y no mielinizadas. Fue Johannes von Purkinje (s. XIX) quién confirmó la conexión entre neuronas y su axón. En 1839, Theodore Schwann publicó la estructura de las células que llevan su nombre.

En el siglo XIX, Waller en 1850 describió la degeneración de axones y mielina producida en el segmento distal de una fibra lesionada (degeneración walleriana). La velocidad de conducción nerviosa fue descrita por Hermann von Helmholtz y por Guillaume Duchenne (s. XIX). Ellos demostraron que los estudios electrofisiológicos ayudaban en gran manera en el conocimiento de la función y la disfunción de las fibras nerviosas. Claude Bernard (s. XIX) fue pionero en la manipulación bioquímica mediante el bloqueo con curare de la transmisión neuromuscular.

La estructura nerviosa fue mejor definida por Camillo Golgi. Ramón y Cajal (s. XIX–XX) ganó el premio Nobel en 1906 por demostrar que el sistema nervioso es una red neural compuesta de células nerviosas individuales con conexiones funcionales, que Sir Charles Scott Sherrington (s. XX) denominó sinapsis.

La primera sutura nerviosa fue realizada por William de Saliceto (s. XIII). La primera descripción de una sutura entre los extremos separados de un nervio fue realizada por Gabelle Ferrara¹⁶ en 1608. Pese a la descripción realizada por Ferrara, y a algunas otras algo posteriores, la comunidad médica de los siglos XVII y XVIII no incorporó este procedimiento. Tal es así que, en el siglo XIX, los médicos ingleses de los ejércitos que luchaban contra Napoleón, recomendaban no efectuar ningún tipo de intento de reparar un nervio seccionado.

No fue hasta la primera guerra mundial cuando se produjo un avance en la cirugía de la reparación del nervio periférico. Fue el médico norteamericano G. Carl Huber (s. XX), asignado por la Universidad de Michigan para coordinar el manejo y atención de las lesiones de los nervios periféricos que se produjeran en el ejército

norteamericano, a quien se debe la primera extensa comunicación sobre estas entidades. En un modelo animal muy bien desarrollado para la época¹⁷, Huber utilizó injertos extraídos del mismo paciente (autoinjertos), de cadáveres (homoinjertos), o de otros animales (heteroinjertos). Determinando que haciendo uso de los autoinjertos se obtenía el mejor resultado. Charles Elsberg, estableció la utilidad de seccionar los neuromas de amputación hasta encontrar fibras sanas, y posteriormente realizar la sutura nerviosa desde el perineuro, de manera de disminuir la generación de fibrosis. Estos dos principios son reglas básicas de las técnicas quirúrgicas sobre los nervios, en pleno uso en la actualidad. Fue el mismo Elsberg quien reconoció la importancia de otro principio fundamental de la cirugía de los nervios periféricos: la necesidad de evitar la tensión entre los cabos de un nervio sometido a neurorrafia¹⁸.

Sir Herbert Seddon comenzó a utilizar una técnica depurada para extraer los injertos autólogos del donante, obteniendo buenos resultados en muchos de sus intentos de reinervación¹⁹. Sin embargo, tal vez la mayor contribución de Seddon al campo de la cirugía de los nervios haya sido su clasificación de las lesiones del nervio periférico en neurapraxia, axonotmesis y neurotmesis²⁰ (Figura 1).

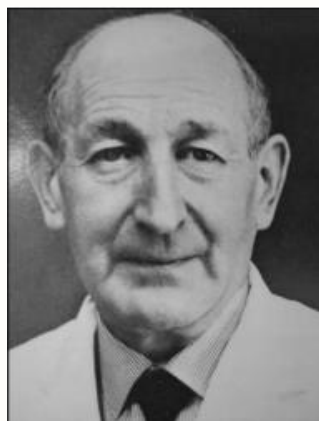


Figura 1. Sir Herbert Seddon. Imagen adquirida de *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 1978.

Otra clasificación importante apareció en el año 1951, y fue acuñada por Sydney Sunderland (Figura 2). Sunderland observó la recuperación espontánea en muchos de los pacientes que inicialmente habían tenido un déficit completo²¹ (de 339 evaluados, el 68% tuvieron algún grado de mejoría). Es por ello, que sugirió aguardar unos meses antes de operar una lesión de nervio, concepto novedoso en la época ya que generalmente la cirugía se efectuaba tan pronto como fuese posible.

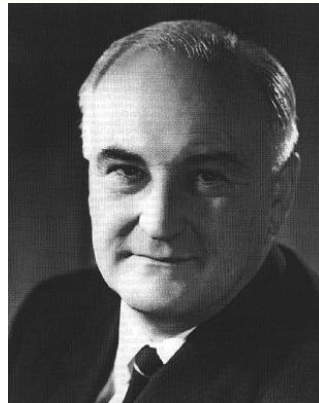


Figura 2. Sydney Sunderland. Imagen adquirida de *Historical Records of Australian Science*, 1996.

El cirujano plástico, Hanno Millesi (1927- actualidad), ha dedicado toda su carrera a determinar la utilidad del empleo de estas técnicas microquirúrgicas. Sobre la base de estudios como los de Huber y Seddon, obtuvo excelentes resultados al utilizar injertos autólogos extraídos del nervio safeno externo²².

Desde entonces, numerosos y diversos métodos de tratamiento tanto conservadores como quirúrgicos han sido aplicados, no sólo a nivel experimental, sino también en la práctica clínica; obteniéndose con todos ellos un importante avance en el conocimiento de este tema²³. Sabemos que sólo existirá regeneración de una fibra nerviosa lesionada si el soma celular permanece intacto. Posteriormente, del extremo proximal seccionado, es necesario que nazcan nuevas ramas en dirección al extremo seccionado distal, restableciéndose así la continuidad de la fibra y su funcionalidad.

2.3. ANATOMÍA DEL SISTEMA NERVIOSO HUMANO

Las dos divisiones principales del sistema nervioso son el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). El SNC está compuesto por el encéfalo y la médula espinal. El SNC está conectado con los receptores sensitivos, con los músculos y con las glándulas de las zonas periféricas del organismo a través del SNP. Este último está formado por los nervios craneales, que nacen en el encéfalo, y por los nervios raquídeos, que nacen en la médula espinal. Una parte de estos nervios lleva información sensitiva aferente hasta el SNC, mientras que otra parte del SNP se encarga de transportar información eferente hacia los tejidos diana.

Según la parte del organismo que ejecute la respuesta, el SNP puede dividirse en sistema nervioso somático o voluntario (SNS) y en sistema nervioso autónomo o vegetativo (SNA). El SNS está formado por neuronas sensitivas, que llevan información desde los receptores cutáneos de la superficie corporal y las extremidades hasta el SNC. La parte eferente del SNS transmite información para la contracción de la musculatura estriada, esta porción del SNS puede ser controlado de forma voluntaria. El SNA está formado por neuronas sensitivas que llevan información desde receptores situados fundamentalmente en las vísceras hasta el SNC. El SNA es sobre todo un sistema eferente y se encarga de conducir los impulsos hasta el músculo liso, el músculo cardíaco, los vasos sanguíneos y las glándulas. La transmisión de las órdenes en el SNA no está bajo el control voluntario, si no que se ejecuta de forma refleja. La porción motora del SNA tiene dos ramas, la división simpática y la parasimpática. Las vísceras reciben instrucciones de ambas y en general, estas dos divisiones tienen acciones opuestas. Los procesos favorecidos por las neuronas simpáticas suelen implicar un gasto de energía, mientras que los estímulos parasimpáticos restablecen y conservan la energía del organismo.

El encéfalo es una gran masa de neuronas, células gliales, y otras células que sirven de soporte. Recibe abundante riego sanguíneo, aproximadamente el 20% del gasto cardíaco, y está protegido químicamente del torrente sanguíneo por la barrera hematoencefálica. Para su estudio lo podemos dividir el encéfalo en tronco encefálico, cerebelo y cerebro. Cada división del encéfalo esta constituida por sustancia gris, donde asientan los cuerpos neuronales, los cuales forman estructuras como son la corteza y los núcleos; y la sustancia blanca, donde asientan los axones, que forma fascículos, columnas o haces.

El encéfalo y la médula se comunican con el resto del cuerpo a través de los nervios craneales y raquídeos. La médula espinal es una estructura que consta de 31 segmentos, cuya distribución es: 8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo. Un nervio espinal se forma por la unión de las raíces motoras y sensitiva medulares, antes de unirse la raíz dorsal posee un ensanchamiento denominado ganglio espinal que contiene el cuerpo de la neuronas sensitivas. El nervio emerge por el foramen intervertebral o de conjunción. Las raíces nerviosas que se originan en el

cono terminal siguen un trayecto descendente tomando la forma de una cola de caballo, por lo que se denomina a esta parte cauda equina.

La médula espinal es una estructura cilíndrica y aplanada en sentido anteroposterior, la cual está alojada dentro del conducto raquídeo. En sentido topográfico, la médula espinal se limita cranealmente a nivel de la primera vértebra cervical; se extiende hacia abajo más o menos a la altura de la segunda vértebra lumbar donde toma el nombre de cono terminal por la forma cónica de su extremo inferior. La médula espinal presenta un grosor aproximado de dos centímetros. En su trayecto presenta dos ensanchamientos, los ensanchamientos braquial y lumbar. El ensanchamiento braquial se extiende entre los segmentos C4 y T1 y el lumbar entre los segmentos T10 y L2. Los ensanchamientos se producen por la mayor cantidad de neuronas a ese nivel, que llevarán a cabo la inervación de los miembros superiores e inferiores. Su principal función consiste en distribuir fibras nerviosas eferentes a las extremidades y vísceras, y en recoger información sensitiva de dichos órganos diana que ha de ser enviada al encéfalo. Cuenta con cierta autonomía respecto al encéfalo pues en ella se localizan diversos circuitos de control reflejo.

En un corte transversal de la médula espinal se distinguen dos partes: una interna, la sustancia gris; y otra externa, la sustancia blanca. El aspecto general de la sustancia gris es de una H o mariposa. Se compone de las siguientes regiones: dos columnas grises o astas posteriores, dos columnas grises o astas laterales (notorias en la región torácica) y dos columnas grises o astas anteriores. En la parte central de confluencia de las astas se encuentra el conducto central (ependimario), por donde circula el líquido cefalorraquídeo. Las astas posteriores contienen cuerpos neuronales, donde parte de las fibras sensitivas hacen sinapsis para que la información llegue al encéfalo. El ascenso de esta información sensitiva se realiza siguiendo el trayecto de diferentes fascículos intramedulares hasta hacer nuevas sinapsis a nivel troncoencefálico o el talámico. En las astas laterales se encuentran los cuerpos neuronales vegetativos, cuyos axones dan origen a las fibras preganglionares autónomas (sistema simpático). Las astas anteriores están constituidas por los cuerpos neuronales de las motoneuronas, las cuales inervan la musculatura estriada del tronco y las extremidades.

La sustancia gris también contiene un gran número de neuronas, denominadas interneuronas, que conectan: las raíces dorsales a las raíces ventrales, los nervios

espinales de un lado de la médula a otro y de un segmento de la médula con otro adyacente.

La sustancia blanca medular está formada por los cordones posteriores y por los cordones anterolaterales. Cada cordón consta de varios haces de fibras que forman diferentes fascículos. Algunos fascículos son ascendentes o sensitivos, y constituyen vías que se dirigen hacia el encéfalo. Su función es transmitir los impulsos que entran a la médula a través de las fibras aferentes de los nervios espinales. Otros fascículos son descendentes o motores, y llevan impulsos desde el encéfalo hasta las neuronas motoras de la médula espinal. Otros fascículos se encargan de conectar diferentes segmentos medulares, y constan de fibras ascendentes y descendentes cortas.

Los nervios raquídeos (o espinales) son resultado de la unión de las raíces ventral y dorsal que surgen de la médula espinal (Figura 3). Estos nervios salen de la columna vertebral y viajan hacia los músculos o hacia los receptores sensitivos que inervan, ramificándose repetidamente a medida que avanzan en sentido proximal a distal.

Los cuerpos celulares de todas las células cuyos axones llevan información sensitiva al encéfalo y a la médula espinal se localizan fuera del SNC. Los cuerpos celulares que dan lugar a los axones que transmiten la información somatosensitiva a la médula espinal residen en los ganglios de la raíz dorsal, que son pequeños engrosamientos redondeados en la raíz dorsal. Estas neuronas son de tipo pseudounipolar. El tallo axónico se divide cerca del cuerpo celular, enviando uno de los extremos hacia la médula espinal y el otro hacia el órgano del que se reciba información sensitiva.

Los cuerpos celulares que dan lugar a la raíz ventral se localizan en el asta anterior de sustancia gris de la médula espinal. Los axones que salen de la médula espinal a través de las raíces ventrales son de las motoneuronas y las fibras del sistema nervioso autónomo.

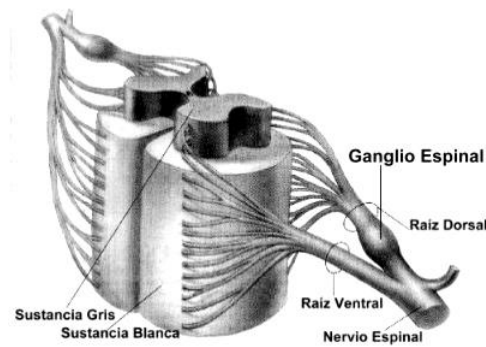


Figura 3. Imagen de la médula espinal y de la formación del nervio raquídeo por la unión de la raíz ventral y dorsal. Imagen adquirida de [http:// www.anatomiahumana.ucv.cl](http://www.anatomiahumana.ucv.cl).

Los pares craneales, también llamados nervios craneales, son doce pares de nervios que surgen directamente del cerebro o a nivel del tronco del encéfalo para distribuirse a través de los agujeros de la base del cráneo en la cabeza, cuello, tórax y abdomen. Los nervios craneales tienen un origen aparente que es el lugar donde el nervio sale o entra en el encéfalo. El origen real es distinto de acuerdo a la función que cumplan.

Las fibras de los pares craneales con función motora (eferente) se originan de grupos celulares que se encuentran en la profundidad del tronco encefálico (núcleos motores) y son homólogas de las células del asta anterior de la médula espinal. Las fibras de los pares craneales con función sensitiva o sensorial (aferente) tienen sus células de origen (núcleos de primer orden) fuera del tronco encefálico, por lo general en ganglios que son homólogos de los de la raíz dorsal de los nervios raquídeos. Los núcleos sensitivos de segundo orden se encuentran en el tronco encefálico²⁴.

2.3.1 Anatomía del plexo braquial / nervio cubital de la rata

El plexo braquial de la rata Wistar está formado por las raíces espinales anteriores de C5 a T1. Se constituye de la siguiente manera (Figura 4):

- *Troncos:* Las raíces de C5 y C6 se unen formando un tronco superior, recibiendo un ramo comunicante de C4. La raíz C7 forma de manera independiente el tronco medio, mientras que los ramos C8 y T1 forman el tronco inferior.
- *Divisiones:* Cada uno de los troncos da origen a dos divisiones, anterior y posterior.

- *Fascículos:* El fascículo superior es formado por la división anterior del tronco superior. Las tres divisiones posteriores se unen para formar el fascículo posterior, mientras que las divisiones anteriores de los troncos medio e inferior constituyen el fascículo inferior

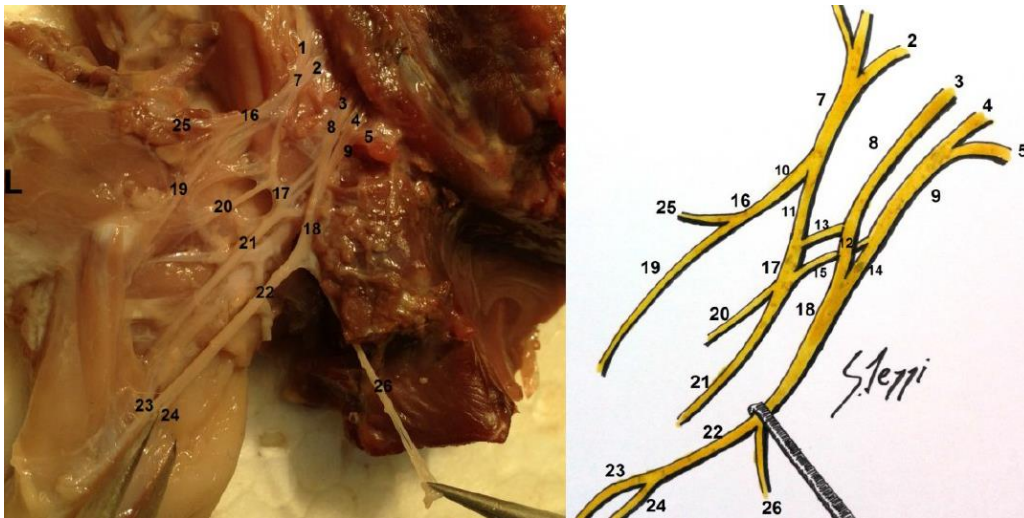


Figura 4. Vista anterior del plexo braquial de la rata Wistar (imagen izquierda). Esquema plexo braquial (imagen derecha), 23= nervio mediano, 24= nervio cubital. Imagen adquirida de Iezzi SA, Postan D, Martínez Grillo FG, Vidales Rachini JF, Jazmin LA. Anatomía del Plexo Braquial de la Rata Wistar como Modelo Experimental. Investigación Anatómica con Aplicaciones a la Microcirugía. *Rev Arg Anat.* 2014;5:21-28.

- *Ramos Terminales:* El nervio musculocutáneo se origina del fascículo superior, junto a otros ramos colaterales, entre los cuales se encuentra el nervio supraescapular. Los nervios axilar y radial se originan del fascículo posterior, y los nervios mediano y cubital surgen de un tronco común proveniente del fascículo medial (Figura 5).

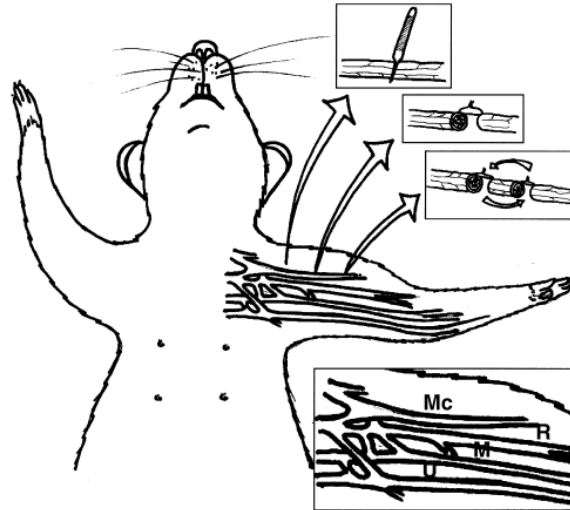


Figura 5. Esquema de ramos terminales plexo braquial: Mc=nervio musculocutáneo, R=nervio radial, M=nervio mediano, y U= nervio cubital. Imagen adquirida de Bontionti E, Kanje M, Dahlin L. Regeneration and functional recovery in the upper extremity of rats after various types of nerve injuries. *J Peripher Nerv Syst.* 2003;8:159-68.

2.4. ESTRUCTURA DE LA NEURONA

Una neurona consta de: un cuerpo llamado soma, que alberga un núcleo voluminoso central; los orgánulos celulares típicos de cualquier célula eucariota; y de un axón y varias dendritas que emergen del soma. Las prolongaciones receptoras se denominan dendritas, éstas captan estímulos de otras neuronas y los conducen hacia el cuerpo neuronal. Del soma parte una prolongación delgada que genera una conducción eferente o anterógrada, que recibe el nombre de axón. Los dos tipos de prolongaciones reflejan la polaridad fundamental de la neurona, las dendritas son las estructuras de entrada de las señales, mientras que el axón es la estructura de salida²⁵.

2.4.1 Núcleo

Situado en el cuerpo celular, suele ocupar una posición central y ser muy visible. Contiene uno o dos nucleolos prominentes, así como una cromatina dispersa, lo que da idea de su alta actividad transcritiva. La envoltura nuclear, con multitud de poros nucleares posee una lámina nuclear muy desarrollada.

2.4.2 Cuerpo celular o soma

Se pueden encontrar diversos orgánulos en el citoplasma que rodea al núcleo. El orgánulo más notable, es la llamada sustancia de Nissl o gránulos de Nissl, que son ribosomas libres y adheridos al retículo endoplásmico rugoso (RER). Hay una gran abundancia de esta sustancia debido a la alta tasa de síntesis proteica del soma. Estas granulaciones no están presentes en los axones, pero sí lo están en las dendritas.

El aparato de Golgi se dispone en forma perinuclear y da origen a vesículas membranosas, con contenidos diversos, que pueden desplazarse hacia las dendritas o hacia el axón.

Hay una importante cantidad de mitocondrias que, además se encuentran en las dendritas y los axones, en cuyas estructuras terminales son particularmente abundantes.

Los lisosomas son abundantes y originan cuerpos residuales cargados de lipofucsina.

El citoesqueleto de las neuronas es rico en microtúbulos (neurotúbulos) y filamentos intermedios (neurofilamentos). Los neurotúbulos son abundantes en el soma, en las dendritas y en el axón. Éstos cumplen una tarea importante en el transporte de orgánulos y vesículas desde el soma hasta el axón y las dendritas.

2.4.3 Dendritas

Las dendritas son ramificaciones originadas del soma neuronal que consisten en proyecciones citoplasmáticas envueltas por una membrana sin envoltura de mielina. Por lo general son relativamente cortas y a medida que se alejan del cuerpo celular las dendritas se adelgazan y se van ramificando, estas ramificaciones tienen siempre un diámetro menor que el tronco principal. A menudo poseen en su superficie proyecciones minúsculas que reciben el nombre de espinas, y representan regiones sinápticas especializadas. Sus orgánulos y componentes característicos están constituidos por numerosos microtúbulos y pocos filamentos intermedios, ambos dispuestos en haces paralelos; muchas mitocondrias y grumos de Nissl, más abundantes en la zona adyacente al soma; y retículo endoplasmático liso (REL), especialmente en forma de vesículas, las cuales están relacionadas con la sinapsis.

2.4.4 Axón o cilindroeje

El axón nace en el cono axónico. Es mucho más delgado y casi siempre más largo que las dendritas de la misma neurona. En casos individuales puede tener alrededor de 1 metro de longitud. El axón carece de RER, pero contiene porciones tubulares del REL y mitocondrias delgadas.

En el segmento inicial y en el cono axónico surge el potencial de acción de transmisión anterógrado. El axón no sólo conduce señales eléctricas sino que también desempeña un papel importante en el ámbito de las funciones tróficas de la neurona, y en la transmisión de señales a otras neuronas o células musculares. El axón es una prolongación del soma neuronal recubierta por una o más células de Schwann, con producción o no de mielina (Figura 6). Puede dividirse en:

- Cono axónico: Adyacente al soma, es muy visible en las neuronas de gran tamaño. En él se observa la progresiva desaparición de los grumos de Nissl y la abundancia de neurotúbulos y neurofilamentos que, en esta zona, se organizan en haces paralelos que se proyectarán a lo largo del axón.
- Segmento inicial: En él comienza la mielinización externa. En el citoplasma, a ese nivel se detecta una zona rica en material electrodense en continuidad con la membrana plasmática, constituido por material filamentoso y partículas densas; se asume que interviene en la generación del potencial de acción que transmitirá la señal sináptica. En cuanto al citoesqueleto, esta zona presenta la organización propia del resto del axón.
- Resto del axón. Las fibras nerviosas o axones, puede ser de dos tipos:
 - *Mielínicas*: Los axones de mayor grosor están recubiertas con la membrana de unas células llamadas células de Schwann mielínicas. Esta membrana se enrolla varias veces alrededor de la fibra nerviosa formando una vaina muy rica en un fosfolípido llamado mielina. De este modo, varias células de Schwann llegan a cubrir toda la fibra nerviosa, constituyendo una cubierta llamada “vaina de mielina”. Como la vaina está formada por varias células, en los puntos de contacto entre éstas células contiguas esa cubierta queda interrumpida, recibiendo esos lugares el nombre de “nodos de Ranvier”²⁶.
 - *Amielínicas*: Los axones de menor diámetro están recubiertos por las células de Schwann no productoras de mielina.

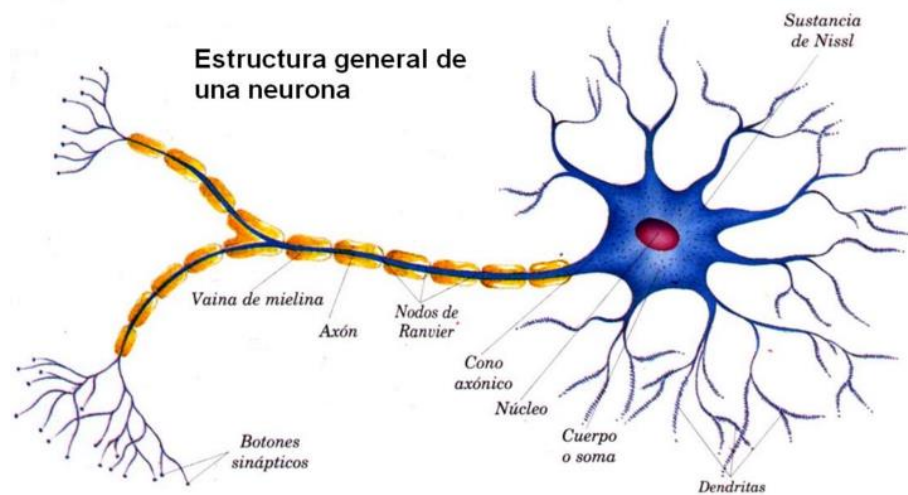


Figura 6. Imagen que muestra la morfología de una neurona. Imagen adquirida de Romero L. *Anatomía y Fisiología del sistema nervioso II*. Ebook, 2016.

2.5. MORFOLOGÍA DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

El sistema nervioso periférico está formado por un conjunto de nervios de diferente grosor y longitud, que tienen la función de recoger los estímulos desde la periferia y transportar hacia ella la respuesta motora, secretora o vegetativa que se necesite. La mayoría de los nervios son mixtos y están formados por fibras de naturaleza sensitiva, motora y, algunos de ellos, también de naturaleza vegetativa. Los nervios desde su origen se dirigen a la estructura anatómica que van a inervar y en su trayecto se dividen, al igual que hacen los vasos sanguíneos, en múltiples ramas colaterales antes de dar sus ramas terminales. El ángulo de las ramas colaterales es generalmente agudo respecto al nervio principal. A lo largo de su recorrido, los nervios frecuentemente se anastomosan entre sí, disponiéndose las fibras nerviosas yuxtapuestas y paralelas en paquetes, pero nunca se produce una fusión de las fibras, ya que éstas mantienen siempre su individualidad.

Por lo general los nervios se asocian íntimamente con una red vascular, dado que la conducción nerviosa es un proceso que consume energía²⁷, lo cual obliga a que los nervios periféricos estén irrigados en todos sus compartimentos, incluyendo una extensa red capilar endoneural en la que el sistema nervioso simpático desempeña un papel importante como regulador del grado de perfusión necesario²⁸. El tejido conectivo que

rodea a los nervios periféricos en toda su extensión está formado por tres estructuras. El endoneuro rodea a los axones de forma individual, éstos se agrupan en fascículos, cada uno de ellos envuelto por el perineuro, y por último el conjunto de fascículos que agrupan a la totalidad de los axones presentes en ese nervio se encuentran envueltos por el epineuro (Figura 7).

Endoneuro, perineuro y epineuro constituyen, no solo las barreras mecánicas que protegen a la fibra nerviosa, sino que unidos a la red vascular y a la membrana plasmática del axón permiten el intercambio de iones, que es el pilar fundamental del proceso de reconstrucción nerviosa “Unidad funcional vascular de Lundborg²⁷”.

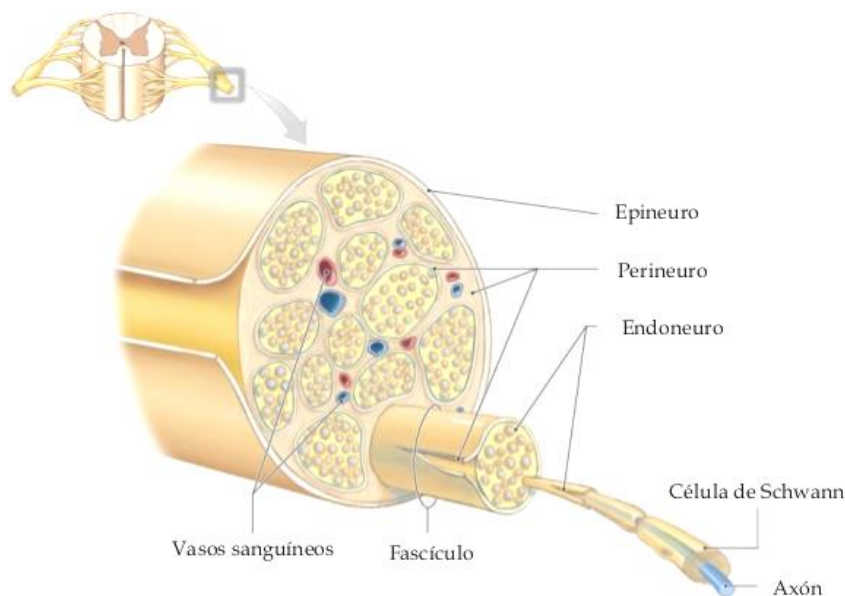


Figura 7. Estructura de un nervio raquídeo periférico. Se identifican los tres compartimentos anatómicos determinados por el tejido conjuntivo alrededor de las fibras nerviosas. Imagen adquirida de <http://es.slideshare.net/gepc1994/histologadelsistemanervioso>.

2.5.1 Fascículos

Los axones son la prolongación citoplasmática de las neuronas, que permiten proyectar señales eléctricas y neuroquímicas desde el cuerpo de la neurona hasta los puntos más lejanos donde se encuentra el extremo distal del axón. El axón contiene en su interior el axoplasma y está limitado por una membrana denominada axolema. En el sistema nervioso periférico, el axón se encuentra rodeado por la célula de Schwann y, en la fibra mielinizada, por un manguito de mielina que esta misma célula produce. Este conjunto está envuelto por una vaina más externa, el endoneuro²⁹. Los axones se

organizan en fascículos, describiendo un plexo intraneural, donde los axones van ocupando posiciones en los diferentes fascículos a lo largo de su trayecto, lo que permite una relación de vecindad con diferentes axones y una ubicación más periférica o más central de acuerdo con el fascículo que ocupen a lo largo de su recorrido³⁰.

El número y el tamaño de los fascículos pueden variar a lo largo del trayecto de un nervio por esta disposición en plexo de los axones, y en general, es raro que un patrón fascicular se mantenga constante más allá de los 15 mm. Esta organización desempeña un papel importante en la distribución de las fibras nerviosas. Las fibras destinadas a las ramas de división proximales tienden a agruparse en la periferia. Distalmente, la proporción de fibras destinadas a una rama de división aumenta cuanto más se aproxima a la división, y la rama sólo se individualiza poco antes de su emergencia del tronco del nervio.

En general, en un determinado nervio el número de fascículos aumenta y el área de cada uno de ellos disminuye en las zonas donde se desprenden las ramas nerviosas y en las zonas próximas a las articulaciones. Por el contrario, el número de los fascículos disminuye y el área de cada uno de ellos aumenta en las zonas ubicadas entre la aparición de las subdivisiones del nervio y en las localizadas entre las articulaciones, donde los fascículos son más delgados y numerosos y están más acolchados y protegidos por una mayor cantidad de perineuro, con lo cual aumenta la resistencia de esta estructura a la presión y al estiramiento³¹.

2.5.2 Cubiertas de los nervios periféricos

El endoneuro, el perineuro y el epineuro constituyen las cubiertas de los nervios periféricos. Entre estas estructuras, se pueden encontrar fibroblastos, mastocitos, macrófagos, fibras de colágeno agrupadas en haces, fibras elásticas y fibras de reticulina. Estas tres cubiertas de tejido conectivo están presentes a lo largo de toda la extensión del nervio y, a medida que los nervios se van ramificando, este tejido se va adelgazando. En el extremo proximal, el endoneuro del nervio se fusiona con el de la raíz, mientras que el epineuro se fusiona con la duramadre; en cuanto al perineuro, sólo sus capas más internas se prologan para recubrir la raíz. En el extremo distal, el perineuro se reduce y entra en continuidad con las cápsulas de los órganos. En cambio, se interrumpe antes de la unión neuromuscular, dejando un corto espacio abierto.

Las características individuales de cada una de las cubiertas permiten a los nervios una pequeña elongación favorecida por la elasticidad de las fibras elásticas y por la disposición en enrejado de las fibras colágenas, aportando al nervio solidez y consistencia. Como respuesta a la adaptación frente a zonas de roce, las cubiertas de los nervios presentan engrosamientos en su espesor, que en ocasiones, adoptan una forma gangliiforme cuando la fricción es crónica; tal es el caso del nervio circunflejo que rodea la cara externa de la porción tendinosa superior del tríceps, del nervio mediano en la muñeca, del nervio interóseo posterior en la muñeca y de la rama terminal externa del nervio peroneo profundo en el tobillo.

Epineuro

El epineuro es el tejido que rodea y agrupa todos los fascículos, y que se condensa sobre la superficie externa del nervio. Su origen es mesodérmico, y su naturaleza, areolar. Por sus características aporta cierta movilidad al nervio al separarlo de sus estructuras vecinas. Esta movilidad está disminuida en los puntos de salida de las subdivisiones, en la aparición de las ramas nerviosas, en la entrada dentro de los haces musculares y cuando existe una estrecha relación con un vaso durante su trayecto, ya que en tal caso, el nervio se adhiere más al vaso que al resto de las estructuras que le circundan formando un conjunto neurovascular. La cubierta que aporta el epineuro no siempre está presente en todos los nervios y, cuando un nervio está formado por un solo fascículo, el epineuro está ausente, o su espesor es tan delgado que es difícil identificarlo. Lo mismo ocurre con los terminales nerviosos, donde el epineuro se adelgaza progresivamente hasta desaparecer. El espesor del epineuro es diferente en cada nervio y en los distintos puntos a lo largo de un mismo nervio.

En general, ocupa entre el 30 y el 75% del área total, pudiendo llegar al 88% en el caso del ciático a la altura del glúteo³². En proporción, hay mayor porcentaje de epineuro cuando el nervio está formado por mayor cantidad de fascículos, aunque éstos sean de menor tamaño. El epineuro está formado principalmente por fibras de colágeno con una disposición longitudinal respecto al eje del nervio, escasas fibras elásticas, tejido adiposo, escasos fibroblastos, mastocitos, vasos sanguíneos y delgadas fibras nerviosas que inervan los vasos³³. Las fibras de colágeno de los tipos I y III se caracterizan por una periodicidad³⁴. Las fibras elásticas están presentes en menor proporción. El tejido adiposo se halla entre los fascículos, es difícil encontrarlo dentro

de los fascículos, aumenta en los pacientes obesos y su proporción respecto al contenido fascicular varía de un nervio a otro y en diferentes puntos de un mismo nervio. El nervio ciático contiene considerables cantidades de grasa, a diferencia de los nervios de la extremidad superior. Aquí se encuentran los vasos de mayor calibre, linfáticos y pequeñas terminaciones que inervan los vasos³¹.

El epineuro, en su conjunto, aporta ciertas ondulaciones en el trayecto nervioso que permiten elongaciones nerviosas durante los movimientos de las extremidades. Durante el estiramiento, las fuerzas tensionales y las propiedades elásticas se aplican en primer lugar al fascículo y después a las fibras, que permanecen mucho tiempo con su forma normal. El diámetro del fascículo disminuye y la presión intrafascicular aumenta, lo cual puede comprometer la vascularización del nervio si se prolonga en el tiempo. La resistencia a la elongación depende de la importancia de la fuerza de deformación, la velocidad de aplicación y la duración. El amortiguamiento de las fuerzas de compresión ejercidas sobre el nervio depende del epineuro y del número de fascículos que componen el nervio^{29,34}. Los troncos nerviosos que contienen pocos fascículos, así como las raíces, son más sensibles a la compresión, ya que no tienen una estructura equivalente al epineuro y poseen un perineuro más delgado³⁵. Esta función se suma a la de protección frente a una eventual fuerza radial que tienda a comprimir el nervio. Durante la etapa del desarrollo, el epineuro aparece después de las células de Schwann.

Perineuro

El perineuro es la cubierta que envuelve de forma individual cada uno de los fascículos y está formada por un conjunto de láminas celulares continuas y concéntricas, y fibras de colágeno interpuestas entre dichas láminas³⁶. Cada lámina está formada por un solo plano de células unidas entre sí, células perineurales, aplanadas y poligonales, con membranas basales que contienen proteoglicanos heparinsulfato, fibronectina y laminina.

Las células perineurales adyacentes se unen entre sí por uniones estrechas, tipo zónula occludens y hemidesmosomas para formar una lámina y, en suma, una barrera a la difusión³⁷. El número de láminas disminuye al ramificarse los nervios y en los terminales nerviosos³⁸. Las células perineurales tienen una alta actividad metabólica, y

en su citoplasma se encontraron enzimas que parecen controlar la concentración de sodio, potasio y glucosa en la proximidad de la fibra nerviosa³⁹.

El perineuro forma una vaina tubular que permite algunos movimientos de los axones dentro de un fascículo. En general, cuando aumenta el número de fascículos en un nervio, disminuye el espesor del perineuro. Una fibra mielinizada puede tener sólo una lámina de perineuro, y también una sola lámina de perineuro puede acompañar a varias fibras amielínicas y a sus respectivas células de Schwann. En las fibras amielínicas, la terminación de la envoltura perineural puede apreciarse con más facilidad y se observa cómo disminuye el número de láminas en esta zona. El perineuro forma una barrera a lo largo del nervio y existen tres zonas donde el perineuro está ausente y pueden comunicarse el epineuro y el endoneuro: en las terminaciones nerviosas, a la entrada y salida de los vasos sanguíneos que irrigan los nervios, y en el punto donde las fibras de reticulina penetran en el perineuro.

La función del perineuro es mantener la presión intrafascicular y garantizar un efecto barrera. Las células mantienen una barrera de difusión que permite proveer y transportar nutrientes a los axones y a las células de Schwann que los rodean⁴⁰.

Endoneuro

El endoneuro es una delicada lámina tubular que rodea directamente las células de Schwann y que contribuye a mantener el medio interno en el que se encuentran estas células y los axones⁴¹. El endoneuro que rodea tanto los axones mielinizados como los que no lo están, está constituido por dos láminas diferentes: una externa con fibras de colágeno agrupadas en una dirección longitudinal, y otra interna donde las fibras de colágeno tienen una dirección desorganizada. Las fibras de colágeno de la lámina interna están en estrecha relación con la lámina basal de las células de Schwann. El colágeno en el endoneuro también aporta resistencia a la tensión, porque se interdigita en la membrana basal⁴².

Los macrófagos del endoneuro se caracterizan por la presencia de grandes gránulos heterogéneos en su citoplasma, y se hallan en localizaciones perivasculares. Cuando los macrófagos se encuentran fagocitando desechos de las envolturas de mielina, desarrollan contactos especializados con las células endoteliales. Los

fibroblastos del endoneuro también desarrollan actividad fagocítica⁴³. Las ondulaciones de los axones facilitan la resistencia a la elongación del axón sometido a tensión, desarrollado también por el endoneuro. El conjunto endoneuro-célula de Schwann funciona como un mecanismo de aislamiento que evita interferencias entre la conducción del impulso nervioso de los axones vecinos⁴⁴.

2.5.3 Vascularización

La importancia de la vascularización de los nervios periféricos viene dada porque sus axones son vulnerables a la isquemia por la gran distancia que hay entre el cuerpo neuronal y la extensión del axón. Las múltiples anastomosis que existen en los nervios periféricos permiten asegurar un equilibrio entre las demandas metabólicas y el flujo sanguíneo, así como adaptar las necesidades de los axones ante situaciones de hipoxia, isquemia, y de los diferentes estados morfológicos presentes en las distintas neuropatías⁴⁵.

Para asegurar una adecuada irrigación sanguínea, los nervios periféricos tienen dos sistemas vasculares independientes que se anastomosan entre sí. Hay un sistema vascular extrínseco y otro intrínseco. El primero está formado por arterias, arteriolas y vénulas que se encuentran en el epineuro, y el segundo está formado por el conjunto de capilares longitudinales que se encuentran dentro de los fascículos y en relación con el endoneuro⁴⁶. La anastomosis entre ambos sistemas vasculares está formada por vasos que se encuentran en el epineuro y perineuro, y gracias a ellos los nervios pueden resistir ante los estados de isquemia. El número de anastomosis entre todos estos vasos es tan considerable que los nervios pueden quedarse en largo trecho desprovistos de los tejidos que les rodean.

Los vasos endoneurales tienen características propias que les confieren una particularidad funcional, lo cual se pone de manifiesto ante las situaciones de isquemia y de hipovolemia. Los capilares endoneurales son más grandes que en otros tejidos; sin embargo, la distancia entre los capilares es mayor comparada con la de otros tejidos. El gran tamaño de los capilares contrarresta la escasa autorregulación de estos vasos, que tienen una escasa contractilidad, por lo que los nervios son sensibles frente a los cambios de volumen y de presión de perfusión. A esto se le suma la distancia intercapilar, que puede convertir en ineficiente la perfusión endoneural, convirtiéndolo

en un sustrato más vulnerable al edema endoneural⁴⁷. Morfológicamente, las arteriolas tienen menos músculo liso y lámina elástica interna, lo que hace que sean menos rígidas y tengan una mayor tendencia al colapso cuando aumenta la presión endoneural.

Los nervios tienen una abundante irrigación⁴⁶. La relación vasos y fibras mielínicas es de 1:25, y esta proporción es bastante constante en diferentes zonas de los nervios. El número de arterias que llegan a un nervio varía entre los pacientes y, dentro de un mismo paciente, varía entre las regiones contralaterales homónimas. El origen es variable y puede ser reforzado y/o reemplazado en el curso de su trayecto por las anastomosis procedentes de las arterias próximas. En general, los nervios de mayor tamaño no tienen por qué recibir más vasos.

Los nervios pueden recorrer distancias considerables sin recibir ningún vaso, ya que en ese segmento pueden nutrirse de los vasos descendientes intraneurales. Suelen ser vasos cortos que entran y salen del nervio a través del espesor de una lámina de tejido conectivo que une el vaso al nervio, el mesoneuro⁴⁸. Así penetran a lo largo de la línea de fijación del mesoneuro, lo que permite movimientos del nervio sin afectar su irrigación y justifica la retracción de los extremos de un nervio tras ser seccionado⁴⁷. En la superficie del nervio, las arterias se dividen en dos ramas, ascendente y descendente, que se unen con ramas similares ubicadas más arriba y más abajo formando una red vascular en el espesor del meso. Los vasos aportan las arteriolas superficiales que se suceden con las intraneurales, los precapilares y los capilares que, tras sucesivas anastomosis, forman una red vascular longitudinal intraneural que irriga todo el nervio.

Los vasos de mayor calibre se encuentran en las zonas centrales entre los fascículos o en su superficie. En el interior de los fascículos suele haber capilares. Los capilares entran en el endoneuro en su lámina externa después de recorrer una corta extensión por el perineuro⁴⁹. Ante una respuesta simpática, en estos vasos se produce constricción y enlentecimiento del flujo, por completo, reapareciendo el mismo cuando cesa el estímulo. Son también sensibles a la diferencia de temperatura y aumentan el flujo súbitamente a partir de los 35 °C, lo que se manifiesta clínicamente por una recuperación de la visibilidad capilar⁴⁷.

2.5.4 Nervi-nervorum

Son nervios especiales de naturaleza simpática y sensitiva, que se originan a partir del propio nervio y de los plexos perivasculares⁵⁰. Estos nervios forman un plexo que se ubica en su mayor parte en el epineuro, desde donde envía proyecciones hacia el perineuro y el endoneuro. Los vasos epineurales y perineurales tienen un plexo adrenérgico que los envuelve, ausente en los vasos endoneurales⁵¹ (Tabla 1).

<i>Fascículo</i>	Grupo de fibras nerviosas rodeado de perineuro.
<i>Epineuro</i>	Rodea todos los fascículos del nervio periférico.
<i>Perineuro</i>	Rodea fascículos individuales.
<i>Endoneuro</i>	Rodea fibras nerviosas (axones).
<i>Irrigación</i>	Intrínseca: plexo vascular dentro del endoneuro, perineuro y epineuro. Extrínseca: vasos que entran en el epineuro a lo largo de su trayecto.
<i>Inervación</i>	Plexo epineural que envía proyecciones peri y endoneurales.

Tabla 1. Resumen de la morfología del nervio periférico.

2.6. MIELINIZACIÓN DEL NERVIO PERIFÉRICO. *La célula de Schwann.*

Las células de Schwann fueron descritas en 1839 por Theodor Schwann. Rodean todos los axones del nervio, en unos casos envolviendo con su citoplasma varios de ellos y en otros casos elaborando la vaina de mielina alrededor de los axones de mayor diámetro. Estas células cumplen múltiples funciones relacionadas con la protección y el soporte metabólico axonal.

La célula de Schwann que constituye la glía del SNP, además de ser el soporte estructural para los axones en dicho sistema, tiene la función de producir la mielina, una organela de gran importancia en los procesos de neuroconducción.

De la integridad de esta célula dependen el desarrollo estructural y metabólico del axón, así mismo se ha reconocido desde hace varios años el papel primordial que juega ella, en los procesos de regeneración del SNP posterior a una lesión, en cuyo caso reinician la proliferación para producir una guía de regeneración del nervio periférico⁵².

2.6.1 Proliferación

La proliferación de las células de Schwann durante el desarrollo del nervio periférico es intensa. Numerosas evidencias indican que dicha proliferación es dependiente de una señal mitogénica provista por el axón en crecimiento que aún no está claramente establecida⁵³.

Las células de Schwann proliferan básicamente en tres contextos:

- Durante el desarrollo fisiológico de un nervio⁵⁴.
- Después de una lesión nerviosa⁵⁵.
- En los tumores de las células de Schwann.

Se sabe que pueden proliferar en respuesta a un amplio rango de factores solubles. Estos factores se cree ejercen su función al aumentar los niveles de AMPc intracelular. Algunas observaciones hechas en cultivo sugieren que el PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y el FGF (factor de crecimiento fibroblástico) pueden estimular la proliferación de las células de Schwann si estas se exponen a condiciones ambientales que eleven el AMP cíclico intracelular⁵⁶. En el caso del factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) su poder mitogénico es potenciado por la aplicación de la forskolina⁵⁷.

Las respuestas proliferativas de las células de Schwann durante la degeneración walleriana varían con la edad. Estudios recientes in vivo han mostrado una relación inversa entre la edad del animal y la capacidad proliferativa de sus células gliales, lo que parece estar relacionado con el pobre estado de mielinización de los axones⁵⁸.

2.6.2 Desarrollo

El desarrollo de las células de Schwann, al igual que el de muchos otros sistemas, se caracteriza por una fase embrionaria y una neonatal de rápida proliferación, seguidas por el cese de la proliferación y su diferenciación final⁵⁹. En su desarrollo normal hay dos etapas importantes: una migratoria y la otra mielinizadora. Las células de Schwann en su fase migratoria son largas, bipolares, con una composición rica en microfilamentos y carecen de lámina basal y mielina⁶⁰. Se disponen en el nervio, sobre los axones en su posición final dividiéndolo en pequeñas familias de varios axones rodeados de una o dos células de Schwann. Estas continúan proliferando y el número de

axones por célula de Schwann disminuye⁶¹. Simultáneamente los axones más grandes (mayores de 1 μm) empiezan a segregarse de sus similares y a aislarse en el citoplasma de una sola célula de Schwann. En este estadio los espacios de tejido conectivo en el nervio ya se han desarrollado mejor, y las células de Schwann están ya ensamblando la lámina basal⁶². Este es un evento muy importante, puesto que la futura maduración de las células, y en particular la mielinización, se cree que dependen del correcto ensamblaje de dicha lámina⁶³. En el nervio ciático de rata recién nacida las células se encuentran ya en relación 1:1 con los axones, y las primeras envolturas de mielina se forman durante las primeras 24 horas de vida.

2.6.3 Morfología y ultraestructura de la célula de Schwann

En el nervio normal la célula de Schwann está rodeada de una lámina basal de 20-30 nm de espesor. Esta lámina es continua aún a nivel de los nodos de Ranvier⁶⁴. El citoplasma de las células de Schwann es rico en organelas. El aparato de Golgi se localiza cerca al núcleo y las cisternas de RER se encuentran dispersas en toda la célula; también pueden observarse abundantes lisosomas, cuerpos multivesiculares, gránulos lipídicos y de glucógeno. Se pueden visualizar mitocondrias pequeñas y redondeadas en el soma. El núcleo es aplanado y se orienta longitudinalmente a lo largo de la fibra⁶⁵.

Se reconocen cuatro fenotipos de células de Schwann:

1. *Células de Schwann formadoras de mielina*: Envuelven solamente axones de más de 1 μm de diámetro.
2. *Células de Schwann no mielinizantes*: Rodean múltiples axones pequeños.
3. *Células satélites*: Rodean los cuerpos neuronales en los ganglios.
4. *Agregados tubulares de células de Schwann*: Son las denominadas “bandas de Büngner” en los segmentos distales de los nervios seccionados.

Estos fenotipos de células de Schwann son neuronalmente determinados y parecen ser interconvertibles. El fenotipo de las células de Schwann durante la diferenciación es fuertemente regulado por contacto axonal; en estudios in vitro el fenotipo de estas células puede ser convertido de no mielinizante a mielinizante simplemente forzando una interacción con axones que son normalmente mielinizados⁶⁶.

En la célula de Schwann se han descrito cinco dominios citoplasmáticos que permiten estudiar la organización metabólica de la célula mielinizadora (Figura 8):

1. Dominio perinuclear.
2. Dominio de canales citoplasmáticos superficiales.
3. Cisuras de Schmidt-Lanterman.
4. Asas paranodales.
5. Dominio adaxonal.

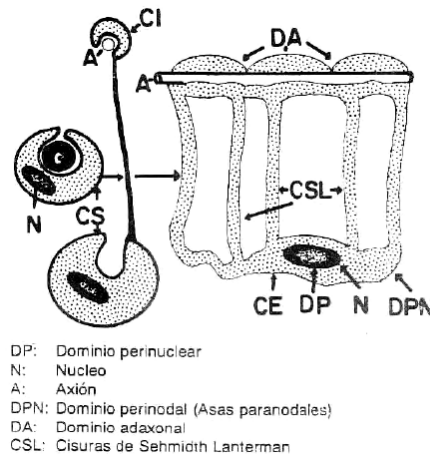


Figura 8. Dominios citoplasmáticos de la célula de Schwann, organización metabólica. Imagen adquirida de López A, Hernan H. La célula de Schwann. *Rev Biomédica*. 1993;13:207-17.

El eje de la actividad metabólica de la célula de Schwann parece encontrarse en el dominio perinuclear, el cual contiene la mayoría de organelas implicadas en la síntesis de lípidos y proteínas. Las proteínas básicas de la mielina y los fosfolípidos sintetizados en el área perinuclear viajan a lo largo de los canales citoplasmáticos a los lugares o sitios de integración en las capas de mielina compacta. En el dominio perinuclear es el lugar donde se sintetizan predominantemente las proteínas de la mielina⁶⁷.

2.6.4 Interacción célula de Schwann-axón

Las células de Schwann se definen usualmente por su cercana disposición con las fibras nerviosas. Se sabe ahora que hay múltiples interacciones funcionales y bioquímicas entre esta célula y el axón⁶⁸. Los axones tienen un papel dominante al influir en el número de células de Schwann, la entrada de ellas en el ciclo celular, su

supervivencia, la expresión de una variedad de marcadores fenotípicos, su producción de lámina basal, de mielina y el mantenimiento de ésta última^{69,70}. Estas células son responsables de la generación de su lámina basal, secretando al menos tres de sus componentes como son: la laminina, el colágeno tipo IV y el proteoglicano heparánulfato⁷¹ (Tabla 2). Para que estas funciones ocurran, es necesaria la presencia de neuronas, básicamente para el ensamblaje y organización de dicha lámina basal⁶³.

Molécula	Mielinizadoras		No Mielinizadoras
	Normales adultas	lesiones o desarrollo	
Galactocerebrósido	-	+	+
NGF	-	+	-
S-100	+	+	+
Ran-2	+	+	+
Laminina	+	+	+
Colageno tipo IV	+	+	+
Heparan Sulfato	+	+	+
N-CAM	-	+	+
GFAP	-	-	+

Tabla 2. Moléculas expresadas por células de Schwann mielinizadoras y no mielinizadoras en condiciones basales. Tabla adquirida de López A, Hernan H. La célula de Schwann. *Rev Biomédica*. 1993;13:207-217.

Mediante estudios inmunohistológicos se ha demostrado que las células de Schwann expresan moléculas de superficie y proteínas de mielina sólo si están en presencia de axones⁷². Esto ha sido comprobado in vitro deprivando las células del contacto neuronal con lo cual se detiene el proceso de expresión de dichas moléculas⁷¹.

2.6.5 Mielina y mielinización

La mielina es una organela celular única, una extensión modificada de la membrana plasmática de la célula de Schwann en el nervio periférico. Su elaboración depende de la expresión regulada de un conjunto de genes en la glía mielinizante, para lo cual las células de Schwann requieren del contacto axonal, al igual que para mantener la expresión de dichos genes⁷³. La mielina actúa como un aislante eléctrico que facilita la conducción del impulso nervioso⁵⁵. En los axones amielínicos, el impulso se transmite por circuitos locales de corrientes iónicas. Esto hace que la conducción sea más lenta si se compara con la llamada "conducción saltatoria" de las membranas de los

axones mielinizados, en las cuales la excitación ocurre a nivel de los nodos de Ranvier (regiones del axón entre dos segmentos de mielina). En estas regiones, en las cuales no hay cubierta mielínica y el axón está rodeado solamente de lámina basal, el impulso local generado allí no puede fluir por la alta resistencia de la vaina y por lo tanto salta y despolariza la membrana a nivel del siguiente nodo⁶⁶.

2.6.6 Papel de las células de Schwann en la regeneración del nervio periférico

Múltiples evidencias experimentales, sugieren que las células de Schwann son únicas en su capacidad para estimular el crecimiento y regeneración del nervio periférico. Las fases degenerativa y regenerativa en el segmento distal del nervio periférico lesionado están asociadas con extensos cambios en la estructura y función de las células de Schwann.

Posteriormente a la sección de un nervio, las células gliales en el segmento distal sufren una fase transitoria de intensa proliferación, llevando a la formación de bandas de Büngner⁶¹. Las células mononucleares del torrente sanguíneo entran en la zona del trauma y ayudan a las células de Schwann en el catabolismo de la mielina fragmentada y estimulan la proliferación de estas. La multiplicación de la glía durante la degeneración walleriana comienza 1-5 días después de la sección del nervio; el pico de actividad mitótica ocurre aproximadamente el día 30, y declina lentamente durante las siguientes semanas. En el proceso de degeneración las células gliales del segmento distal dejan de ensamblar lámina basal y de expresar en su superficie celular el galactocerebrósido.

Los niveles de m-RNA (RNA mensajero) para ciertas proteínas caen dramáticamente en estas células y la pequeña cantidad de proteína cero (P0) que es sintetizada distalmente es degradada rápidamente en los lisosomas. La expresión de moléculas de adhesión de superficie se incrementa y aumenta la expresión de receptores de baja afinidad para el factor de crecimiento nervioso. Los fibroblastos en el segmento distal incrementan la producción de colágeno intersticial⁷⁴, los macrófagos que migran a la lesión sintetizan y secretan interleucina 1, que produce una rápida y transitoria elevación de la síntesis de NGF (Factor de crecimiento nervioso)⁷⁵.

Si los axones alcanzan un diámetro suficiente para disparar la mielinización, la célula de Schwann es inducida a sintetizar Glicoproteína asociada a la mielina, posteriormente P0 y proteínas básicas de mielina⁶². Durante la regeneración las células reexpresan molécula de adhesión neural favoreciendo la interacción célula de Schwann-axón⁷⁶.

2.7. FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN NERVIOSA

La regeneración nerviosa es un proceso biológico complejo en el cual interviene sobre todo la neurona, pero además, las células de Schwann, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos⁷⁷.

2.7.1 Cambios proximales a la lesión

Cuando las lesiones se producen muy cercanas al cuerpo neuronal, algunas células pueden incluso morir por pérdida de axoplasma. En las que sobreviven, se produce edema del cuerpo, desplazamiento del núcleo celular hacia la periferia y desaparición del material basófilo del citoplasma (cromatolisis). Aumenta el RNA y la síntesis proteica. Quizás la primera señal que se recibe en el cuerpo neuronal tras producirse la lesión es una descarga eléctrica antidrómica en forma de ráfagas de potencial de acción de alta frecuencia, que pueden abrir los canales de calcio e iniciar cascadas enzimáticas que induzcan la transcripción.

Sin embargo lo más importante para determinar la supervivencia neuronal es la caída de las diferentes moléculas tróficas producidas por la diana axonal⁷⁸. Esto último ocasiona un balance que determinará si la neurona sobrevive e intenta la regeneración o produce la muerte apoptótica⁷⁹. Las neuronas sensitivas son más vulnerables a la apoptosis que las motoneuronas, aproximadamente un 40% de las neuronas del ganglio raquídeo dorsal mueren tras la lesión axonal⁸⁰.

2.7.2 Cambios en el foco de la lesión

A los pocos días de la lesión nerviosa los axones lanzan unos brotes (filopodios) terminales y laterales que avanzan en busca de un tubo endoneural distal. Estos filopodios están continuamente moviéndose y explorando el entorno que los rodea.

Todo este proceso está influenciado por el contacto guía del axón y por la composición molecular del ambiente, que puede ser atractiva o repelente para el desarrollo axonal (quimiotaxis), cuya existencia fue demostrada por Cajal⁸¹. Existen también factores neurotróficos y factores promotores del crecimiento axonal, secretados por los macrófagos y las células de Schwann, que favorecen la regeneración. La supervivencia de las células nerviosas en condiciones normales depende de la influencia trófica de las células del territorio de inervación distal de dicho nervio. Los factores tróficos producidos por aquéllas se transmiten por transporte axonal retrógrado hasta el cuerpo de la neurona.

Normalmente hay una baja concentración de factores neurotróficos; sin embargo, cuando se produce una sección del nervio, los niveles de estos factores se incrementan notablemente y se cree que es debido a que los macrófagos invaden el foco. Por tanto, los macrófagos son células pluripotenciales que participan en la degradación de la mielina y además, en la síntesis de factores neurotróficos⁸². En las primeras 24 horas las células de Schwann proliferan y cambian su función mielinizadora por un fenotipo regenerador, mostrando aumento de producción de moléculas que dirigen de forma paralela la regeneración y eliminación neuronal^{83,84}. En concreto, las células de Schwann denervadas, disminuyen la producción de proteínas estructurales como la P0, proteína básica de la mielina y la glucoproteína asociada a mielina. Se produce un aumento de moléculas de adhesión: molécula de adhesión neural y proteína ácida gliofibrilar. De la misma manera se incrementan los niveles de factores de crecimiento: NGF, factor neurotrófico derivado cerebral (BDNF), factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), factor de crecimiento fibroblástico básico y neurotrofina 3 (NT-3)⁸⁵.

2.7.3 Cambios distales a la lesión

El detritus celular es eliminado por los macrófagos y células de Schwann. Al final, las células de Schwann se ordenan en columnas dentro de los tubos endoneurales, los cuales quedan preparados para recibir el nuevo axón, las “bandas de Bungner”. Esto forma un ambiente rico en factores neurotróficos, que dirigen la regeneración axonal.

En el ser humano las terminaciones que crecen a través de un tubo endoneural lo hacen a una velocidad de aproximadamente 1 milímetro/día. El crecimiento axonal es

más rápido cuanto más proximal sea el nivel de la lesión. Para este crecimiento axonal son fundamentales dos proteínas que se encuentran en la membrana basal de la célula de Schwann: la laminina y la fibronectina⁸⁶. El axón que hace conexiones con los órganos distales adecuados es estimulado para crecer, se ensancha y madura. Los otros se reabsorben y desaparecen. Se mieliniza o no, dependiendo de la estructura originaria de la fibra. Cuando el axón contacta con el órgano diana se debe reconstruir la sinapsis y recuperarse el órgano de sus cambios atróficos sufridos durante el periodo de denervación. Como las fibras musculares se atrofian y se dañan irreversiblemente hacia los 18 meses, hay que tener en cuenta la distancia desde la lesión y el tiempo transcurrido, para prever las posibilidades de recuperación. De igual manera, la pérdida de contacto neuronal con el órgano diana ocasiona una denervación crónica de las células de Schwann, haciendo que entren en un estado no funcional, que impide el soporte del crecimiento axonal⁸⁷.

2.7.4 Histología de la degeneración wallerina

Waller en 1850, fue el primero en descubrir las alteraciones que se producían tras la sección de un nervio. A él debe su nombre la denominada degeneración walleriana, que explica el conjunto de cambios que se producen en el segmento distal, y en un pequeño segmento del nervio proximal a la lesión hasta el siguiente nodo de Ranvier⁸⁸.

En las primeras 12 horas que siguen a la sección axonal, no se observan signos de degeneración, excepto una cierta laxitud en la vaina de mielina que se acompaña de un aumento de actividad enzimática en el extremo distal del nervio. A las 24 horas de la sección, se produce una abundante reacción tisular en el lugar de la lesión y se inicia una proliferación de tejido perineural procedente de ambos extremos, proximal y distal, hacia la zona de interrupción. Al segundo y tercer día, la alteración de la vaina de mielina es más intensa y los cambios axonales se hacen visibles. La mielina comienza a segmentarse y se separa formando hileras de ovoides y elipsoides, entre los que se incluyen fragmentos axonales. Esta fragmentación de la vaina de mielina, está asociada con hipertrofia e hiperplasia de las células de Schwann⁸⁹.

Durante los dos primeros días las células gliales disminuyen la regulación de genes que codifican proteínas para la producción de mielina y para el mantenimiento de

la compleja organización estructural de los nodos⁹⁰. Finalmente todas las fibras del extremo distal degeneran. Hacia el cuarto día, una importante actividad mitótica se hace evidente en la población de células de Schwann, en la parte más distal del cabo proximal y por completo en el cabo distal. Estas células proliferantes se alinean de forma longitudinal, dando lugar a las llamadas “bandas de Büngner”. Cajal denominó a estas bandas como “el cordón tutorial”. Al octavo día de la sección, un corte longitudinal de la porción distal del nervio muestra una gran cantidad de glóbulos orientados longitudinalmente que corresponden a productos de degeneración de mielina (Figura 9).

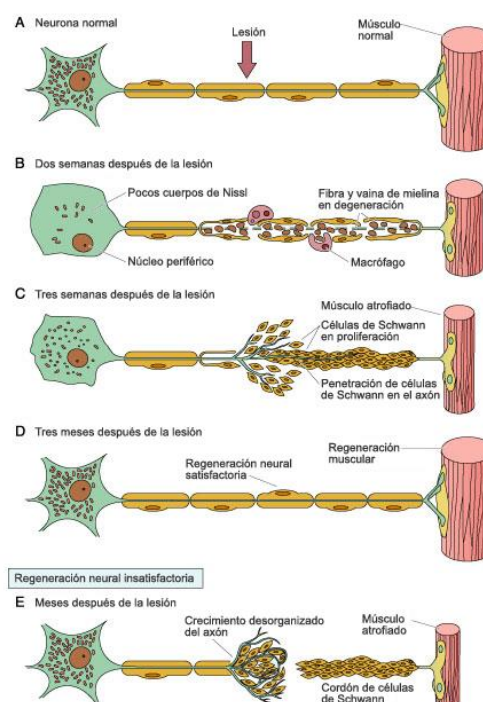


Figura 9. Proceso de degeneración Walleriana de un nervio periférico. Imagen adquirida de Magee D. *Orthopedic physical assessment*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002.

Cuando el proceso regenerador procedente del cabo proximal falla, los tubos de Schwann encogen y el extremo distal del nervio se va contrayendo, provocando que sea reemplazado por tejido conectivo quedando de él solamente un esqueleto⁹¹. Finalmente, en los días siguientes el axón y la mielina degenerados de los muñones distales de nervios periféricos cortados atraen macrófagos del endoneuro, que fagocitan el material degenerado. Se sabe que las células de Schwann colaboran activamente en la eliminación de las fibras de mielina, al adquirir una actividad fagocítica, ayudando a suprimir los restos en la zona lesionada⁹².

2.7.5 Histología del proceso de regeneración del nervio periférico

Los investigadores de principios del siglo XX atribuyeron la falta de capacidad regenerativa del sistema nervioso central a la ausencia de células de Schwann en este sistema. Sin embargo, varios experimentos han mostrado, que para crecer los axones requieren no sólo estar acompañados de las células de Schwann, sino que ciertos componentes de la lámina basal (laminina, colágeno tipo IV y otros) actúen como potentes promotores del crecimiento de neuritas⁹³. Esto se ha demostrado al utilizar un segmento de nervio periférico el cual se congela y se descongela, de manera que las células de Schwann mueren, pero la lámina basal que las rodea permanece intacta. Cuando el nervio tratado de esta manera se trasplanta al muñón proximal de un nervio axotomizado de otro animal, los axones se regeneran a través del nervio trasplantado pero sólo por una corta distancia. Estos axones migran acompañados de las células de Schwann presentes en el muñón del nervio proximal.

Por otro lado, si las células de Schwann presentes en el nervio proximal se inactivan con agentes citotóxicos, se observa en los axones muy poca o ninguna regeneración. De la misma manera, si la lámina basal se desnaturaliza por calor, además de congelarla y descongelarla, los axones no penetran en el trasplante hasta que las células de Schwann migran primero del nervio proximal a los remanentes extracelulares del trasplante. Experimentos *in vitro* son también ilustrativos: cuando las células de Schwann crecen en condiciones que no forman la lámina basal, son capaces de promover el crecimiento axonal de las neuronas periféricas. De la misma forma, cuando las células gliales crecen en condiciones que depositan lámina basal al medio y después se remueven, la matriz extracelular que las células generaron sobre las cajas de cultivo es también eficaz en promover el crecimiento axonal de las neuronas del sistema nervioso periférico⁹⁴. En conclusión, estos experimentos demuestran que tanto las células de Schwann como la lámina basal tienen un papel importante en la regeneración axonal en el sistema nervioso periférico.

Desde las primeras horas siguientes a la sección nerviosa, existe una evidencia de actividad regenerativa con profusión de brotes axonales, formados preferentemente a expensas de las fibras amielínicas del muñón proximal. Estos brotes, se dirigen por contacto con las superficies y no por factores intrínsecos hacia los tubos de Schwann del fragmento distal. El descubrimiento del factor de crecimiento nervioso puso de

manifiesto que el proceso de regeneración axonal se veía notablemente influenciado por los factores de crecimiento. De la misma manera, diversos trabajos en la literatura demuestran la gran importancia del extremo distal nervioso en la producción de factores de crecimiento necesarios para el proceso regenerador⁹⁵.

En el proceso de regeneración suceden básicamente las siguientes tres fases: resellado de la membrana, generación del cono de crecimiento e interacción del axón con la matriz extracelular, y respuesta a las señales de crecimiento. El resellado de la membrana consiste en la comunicación del axoplasma con el medio extracelular una vez ocurrida la lesión, lo cual permite la entrada de iones sodio y calcio a la membrana, consiguiendo el restablecimiento de la actividad eléctrica y nerviosa. Todo esto se lleva a cabo por la actuación de proteasas y fosfolipasa A2, que aumenta la desestructuración del citoesqueleto y acerca los componentes de la membrana. La generación del cono de crecimiento produce una regeneración axonal de varios milímetros a través de los espacios creados por la retracción de las células de Schwann. En cada brote axonal se encuentra un filopodio rico en actina denominada cono de crecimiento; este es un “explorador especializado” rico en actina F y neurotúbulos que se orientan hacia el cabo distal de la lesión.

Estos hechos hacen suponer que el afrontamiento de los cabos nerviosos debe ser perfecto, para permitir el contacto entre los brotes axonales del polo proximal y la vaina de Schwann del polo distal. En caso contrario, los axones crecen a partir del extremo proximal, pero no pueden penetrar en los tubos del cabo distal y dan lugar a una masa desorganizada o traumática, mientras que las células de Schwann del extremo distal proliferan de forma anárquica originando un neuroma.

Cuando la regeneración se alcanza gracias a un injerto, el espacio del injerto se rellena inicialmente con una sustancia rica en moléculas neurotróficas y precursores de la matriz celular. Durante la primera semana, el fluido se sustituye por una matriz fibrosa acelular, fibronectina positiva, laminina negativa, que a continuación es invadida por células (células perineurales, fibroblastos, células de Schwann y células endoteliales) que crecen desde ambos cabos, proximal y distal, para formar un cable de tejido en el centro del tubo. Los axones son los últimos elementos en introducirse en los tubos, algunos días después de la aparición de las células no neuronales.

Está ampliamente aceptado que los axones no crecerán más de unos pocos centímetros en la ausencia de un microambiente facilitador⁹⁶. Lo que impone el límite aparente en el alargamiento axonal no se conoce, pero puede ser consecuencia de un suministro inadecuado de células⁹⁷. Así, las células germinales derivadas pueden simplemente dejar de dividirse, o puede ocurrir que su tasa de división disminuya hasta un punto en el que la oferta puede dejar de seguir el ritmo de la demanda, o pueden perder su fenotipo migratorio.

2.7.6 La importancia del muñón distal

El muñón distal del nervio juega dos papeles diferentes en el proceso de reparación: inicialmente atrae a los axones regenerados y luego apoya su elongación dentro de las bandas persistentes de Büngner. Cajal en 1928 demostró que el muñón distal de un nervio seccionado ejerce un potente efecto atrayente sobre los axones que crecen desde un muñón proximal vecino, incluso cuando los dos muñones no son correctamente alineados⁸¹. Desde la década de 1980, numerosos estudios⁹⁸ utilizando tubos en forma de “Y” y otros tejidos, han confirmado la hipótesis, y demuestran que un muñón distal puede atraer axones a distancias de 1 cm. Se supone que los axones responden y crecen a lo largo de un gradiente químico de moléculas tróficas secretadas por las células dentro del cabo distal. Estas moléculas también deben actuar sobre las células de Schwann y fibroblastos endoneurales que acompañan a la regeneración de los axones⁹⁹.

La participación de las células de Schwann que responden adecuadamente es fundamental para la regeneración axonal en un nervio periférico lesionado. Las señales derivadas del axón, ya sea actuando por contacto directo o por moléculas difusibles, conduce a la expresión de numerosos genes de las células de Schwann durante el desarrollo, y probablemente también durante la regeneración¹⁰⁰. El contacto funcional de estas células y el axón se establece en las bandas de Büngner. Estudios in vitro han demostrado que el contacto axonal es generalmente necesario para la deposición de células gliales en la matriz extracelular¹⁰¹. También ha sido demostrado que los fibroblastos endoneurales también pueden secretar factores que estimulen la deposición de lámina basal por células de Schwann en ausencia de axones¹⁰².

2.7.7 El papel de la lámina basal

La lámina basal derivada de células de Schwann parece ser una estructura muy duradera. Sobrevive a la penetración por la invasión de macrófagos durante las fases agudas de la degeneración walleriana o a la desmielinización primaria, y persiste crónicamente en los muñones distales denervados, donde rodea las pilas reducidas de citoplasma de la célula de Schwann, que constituyen las bandas supervivientes de Büngner. Los axones y células de Schwann crecen preferentemente a lo largo de la cara interna de la lámina basal (Figura 10).

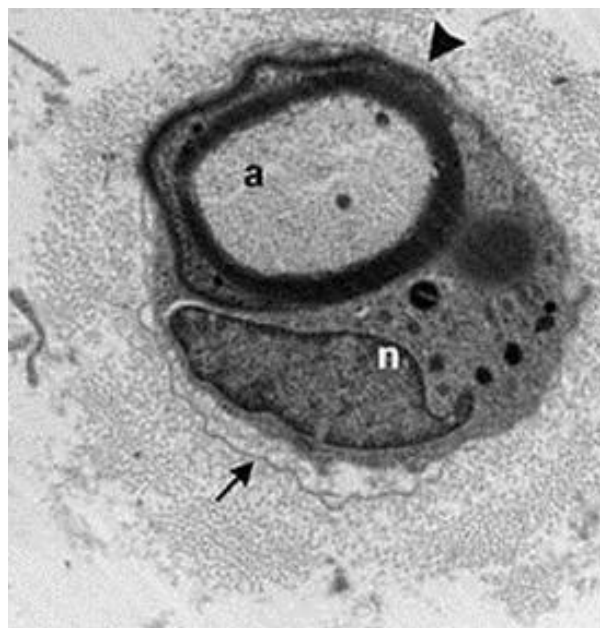


Figura 10. Axón mielinizado (a) rodeado por lamina basal persistente (flecha). La célula nucleada asociada (n) parece ser una célula de Schwann mielinizante seccionada a través de su núcleo. Imagen adquirida de Valentine HL, Does MD, Marshall V, Tonkin EG, Valentine WM. Multicomponent T2 analysis of dithiocarbamate-mediated peripheral nerve demyelination. *Neurotoxicology*. 2007;28(3):645-54.

2.8. ALTERACIONES MOLECULARES INDUCIDAS POR LA LESIÓN

Las alteraciones neurobiológicas en las neuronas y células de Schwann son importantes para desencadenar la regeneración del sistema nervioso periférico. Después de la sección de un nervio, las proteasas dependientes de calcio se activan en el axón, distal al sitio de la lesión. De este modo, la parte distal de los axones se desintegra y las

células de Schwann pierden rápidamente la vaina de mielina que rodea al axón. Los macrófagos invaden el segmento distal del nervio para eliminar la mielina y las partes restantes del axón. Las células gliales reaccionan muy rápidamente ante la lesión del nervio con la expresión de factores cruciales asociados a la regeneración¹⁰³. Algunas de estas células incluso mueren después de la lesión. La gran variedad de factores que desarrollan el estado regenerativo o la muerte celular (apoptosis) son controlados por vías específicas de señales intracelulares iniciadas después de la lesión. Se activan distintas vías de transducción de señales con la activación de receptores que conducen a cambios genéticos con el propósito de transformar las células a un fenotipo tipo regenerativo.

Un factor importante en la regeneración nerviosa es la activación del factor de transcripción 3 (ATF-3) que se expresa en las células de Schwann dos días después de la lesión. El ATF-3 tiene una función esencial para que aparezcan los brotes axonales después de una lesión. La cantidad de ATF-3 expresado se correlaciona con la longitud del crecimiento de los axones, que además suelen crecer cerca de las células que expresan dicho factor¹⁰⁴. Curiosamente, si hay una denervación prolongada del segmento distal del nervio las células de Schwann dejan de responder. En terminaciones nerviosas crónicamente denervadas, dichas células regulan a la baja la expresión de los receptores de c-erbB, el GDNF y el ATF-3¹⁰⁵.

Las vías de inducción de la expresión de ATF-3 en una neurona incluyen: axotomía y la estimulación del receptor de la proteína tirosina quinasa, entre otros. El extremo proximal del nervio, que contiene los axones, reacciona al trauma con la activación de vías de transducción similares a las células de Schwann. El sistema de transporte intracelular o axonal transfiere información desde el lugar de la lesión por transporte retrógrado. Las señales retrógradas transportadas incluyen factores ya sean formados en el axoplasma en el sitio de la lesión o liberados por las células en la zona de la lesión. El complejo de factores y señales que se transportan retrógradamente son necesarios para transferir proteínas importantes a través de los poros nucleares¹⁰⁶. Éstos son buenos mecanismos de control para regular retrógradamente la señalización de lesiones en los nervios periféricos. Como consecuencia de estas señales se produce un aumento de los factores neurotróficos endógenos en la neurona tras la axotomía, y en las células de Schwann que se encuentran ubicadas distales a la lesión del axón (Figura 11).

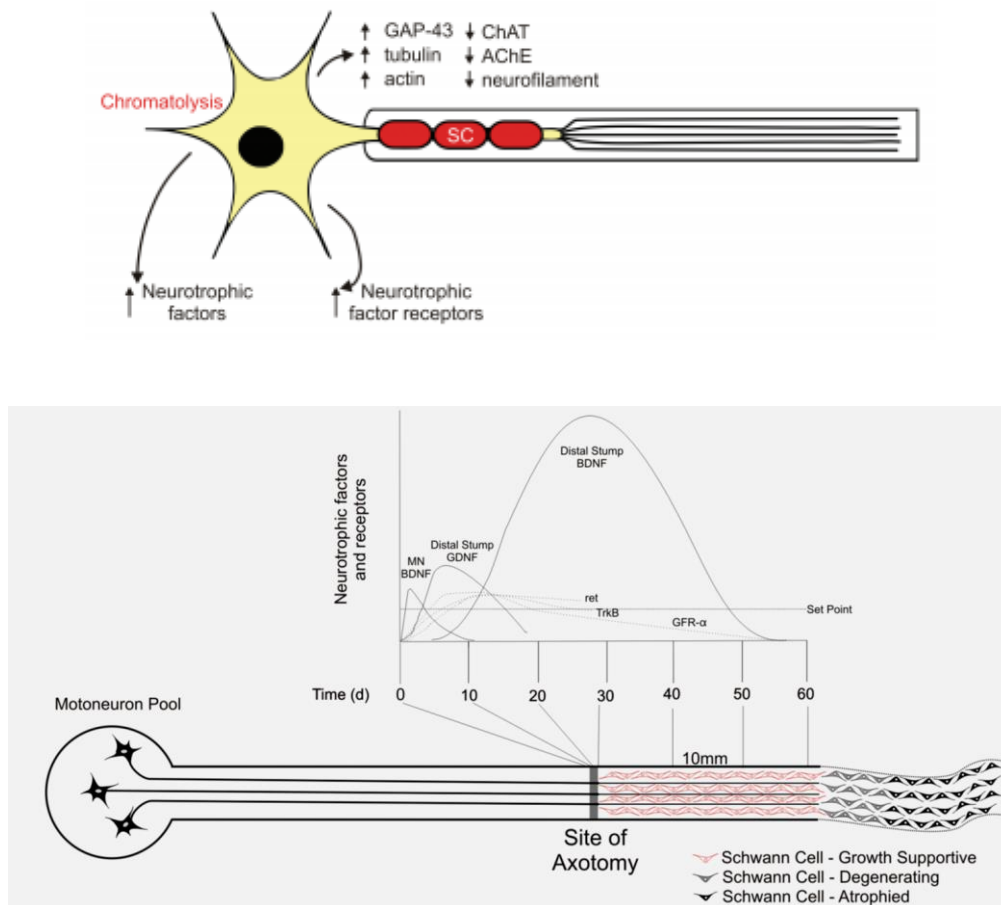


Figura 11. Imagen que muestra el aumento de factores neurotróficos en el soma neuronal tras sección axonal (imagen superior), y en las células de Schwann localizadas distalmente a la lesión nerviosa (imagen inferior). Imagen adquirida de Gordon T. The role of neurotrophic factors in nerve regeneration. *Neurosurg Focus*. 2009;26:E3.

Las proteínas endógenas, incluyendo JNK, pueden transmitir información de una lesión distal al cuerpo de la célula neuronal en neuronas sensoriales de la rata adulta. En el nervio ciático ligado, se puede encontrar un transporte axonal retrógrado de JNK quinasas, concretamente p-JNK; y de los factores de transcripción p-ATF2 y ATF-3. Además, también es posible demostrar un transporte axonal anterógrado de Hsp27 (Figura 12). Estos resultados pueden indicar que un módulo de JNK es transportado retrógradamente en el axón como resultado de una lesión axonal. Esta respuesta, y el transporte axonal de diversos factores de transcripción, pueden a su vez conducir a la iniciación de la respuesta del cuerpo de la célula mediante la unión del factor de transcripción, ATF-3, y la posterior inducción de la transcripción, activando las proteínas implicadas en la regeneración, tales como Hsp27.

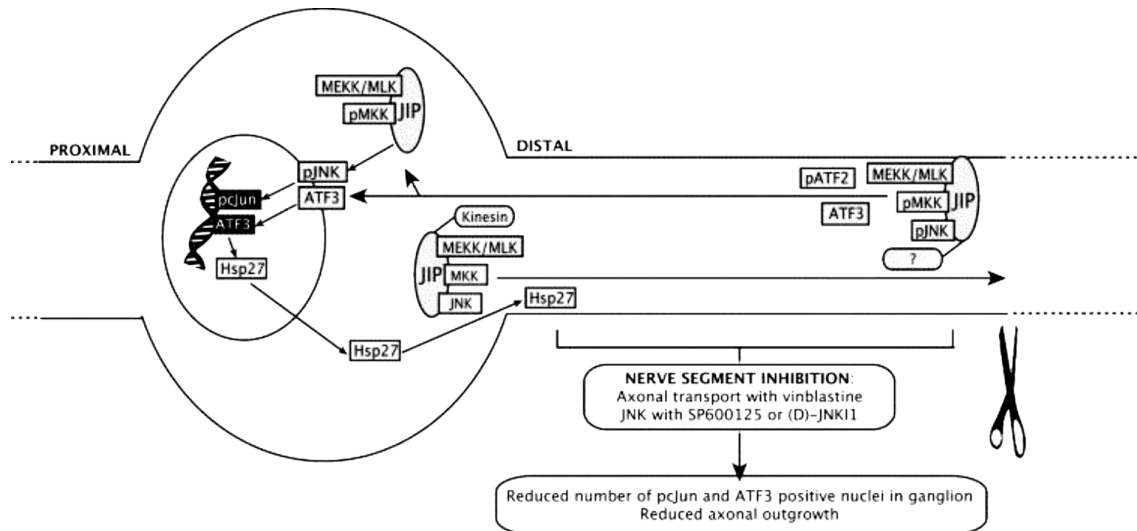


Figura 12. Transporte axonal retrógrado de proteínas que actúan en la transcripción a nivel nuclear en el nervio ciático ligado. Imagen adquirida de Lindwall C, Kanje M. Retrograde axonal transport of JNK signaling molecules influence injury induced nuclear changes in p-c-Jun and ATF3 in adult rat sensory neurons. *Mol Cell Neurosci.* 2005;29:269-82.

La "señal negativa" es la pérdida de información normalmente transportada retrógradamente, y ésta contribuye aún más a la señalización intraneural. Estas señales positivas y negativas alcanzan el soma en horas o días, mientras que una tercera fase se caracteriza por otras señales positivas procedentes de los alrededores del cono de crecimiento por las señales liberadas por las células en el foco de la lesión. Las señales inician la expresión de genes en el núcleo de la célula. La actividad de las células de Schwann y los cambios intracelulares en las neuronas, particularmente en el cono de crecimiento, son factores que explican el efecto de la lesión¹⁰⁷. La muerte celular programada es activada por moléculas pro-apoptóticas, que son liberadas de las mitocondrias o a través de receptores de muerte celular. Hay una respuesta diferente de las neuronas motoras y sensoriales, no sólo con respecto a factores asociados a la regeneración, sino también con respecto a la apoptosis. Las neuronas sensoriales muestran una mayor muerte celular que las neuronas motoras en el tiempo (hasta 40% de las neuronas sensoriales en la raíz dorsal de los ganglios pueden morir) si una lesión en el nervio no se repara. Sin embargo, la muerte celular de ambos tipos de neuronas puede disminuirse si se realiza una reparación precoz del nervio¹⁰⁸.

2.9. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES DE LOS NERVIOS PERIFERICOS

En 1943, un cirujano ortopedista inglés con gran experiencia en lesiones nerviosas abiertas (por arma blanca) obtenida durante la Primera Guerra Mundial, y en lesiones por proyectiles de armas de fuego durante la Segunda Guerra Mundial, describió la neurapraxia, axonotmesis y neurotmesis, tres grados ordenados en forma creciente de lesión nerviosa. A día de hoy, la clasificación de este notable médico, Sir Herbert Seddon, es la más utilizada en el mundo. Esta clasificación permite no sólo comprender la fisiopatología lesional, sino también establecer un probable pronóstico y una conducta terapéutica adecuada²⁰.

Neuroapraxia

Se produce un bloqueo local de la conducción por afectación de la mielina en una zona concreta. El axón se encuentra íntegro (edema mínimo o rotura de un segmento localizado de la vaina de mielina); así como la excitabilidad del resto de las estructuras nerviosas distales a la lesión. Solamente se afectan las fibras mielínicas gruesas, por lo que se produce parálisis motora, encontrándose las funciones sensitiva y simpática conservadas. Se ve frecuentemente después de compresiones prolongadas del nervio, o después de utilizar torniquetes con presión excesiva. El nervio se recupera por sí mismo cuando se regenera la mielina, lo que suele llevar días, semanas o meses, pero hay recuperación completa¹⁰⁹.

Axonotmesis

Implica una lesión axonal con los tubos endoneurales íntegros en todo el nervio. La lesión suele deberse a un fuerte aplastamiento o tracción, con la intensidad suficiente para romper el axón. Se produce degeneración walleriana de la zona distal a la lesión. El tiempo requerido para la recuperación funcional es el que necesita el axón para regenerarse y reinervar los órganos diana (1 mm/día de velocidad de crecimiento). El pronóstico de reinervación suele ser bueno puesto que se encuentran íntegros los tubos endoneurales¹¹⁰. La recuperación de la función también es la regla en este tipo de lesión, aunque con una demora mayor a la neurapraxia, de hasta 6 meses. Sin embargo, pueden producirse daños irreversibles en el tejido muscular durante el tiempo que existe denervación y fibrosis intraneural de graves consecuencias para la regeneración¹¹¹.

Neurotmesis

Consiste en una sección completa del nervio o destrucción total de sus estructuras interiores. La regeneración espontánea es imposible, y en tal situación es necesaria la intervención quirúrgica. Las lesiones de los troncos nerviosos que se ven en la clínica son de carácter mixto, y en muchas ocasiones, no se pueden incluir en ninguno de los grupos de Seddon.

Por ello, unos pocos años después, otro destacado cirujano, Sir Sydney Sunderland, estableció la clasificación que lleva su nombre, en la cual agrega dos grados más a los tres descritos anteriormente, colocándolos entre la axonotmesis y la neurotmesis de Seddon. Sunderland introdujo una clasificación más detallada, basada en la estructura anatómica lesionada. Los dos primeros grados son iguales que en la de Seddon, el grado 3 hay pérdida de la continuidad axonal y del endoneuro; el perineuro está íntegro, pero hay sangrado intrafascicular, edema e isquemia, lo que va a desencadenar fibrosis; el grado 4 es más grave, pues se pierde además la integridad del perineuro; y el grado 5 supone la lesión de todas las estructuras del nervio¹¹² (Tabla 3).

- Grado 1: Bloqueo de la conducción en el axón, probablemente bioquímica y sin lesión anatómica del mismo, con recuperación funcional espontánea en días o hasta 5-6 semanas sin degeneración walleriana. Corresponde a la llamada “neuroapraxia”.
- Grado 2: Lesión pura del axón conservándose la capa endoneural, con lo que el axón se somete a los procesos de degeneración y regeneración, pero con las máximas probabilidades de una recuperación funcional, al llegar el axón regenerado a su diana periférica sin pérdida pues se conserva el tubo endoneural. Corresponde a la llamada “axonotmesis”.
- Grado 3: Supone la lesión anatómica del axón y del tubo endoneural, aunque se conserva la estructura fascicular. Ahora los axones regenerados deben atravesar una cicatriz que bloquea los tubos endoneurales, por lo que los brotes axonales deben explorar y buscar los tubos distales. Corresponde a una “axonotmesis-neurotmesis de predominio axonotmético”

- Grado 4: En este caso se lesionan tanto el axón como el endoneuro y perineuro, con lo que se pierde la estructura fascicular y el nervio mantiene la continuidad a expensas del epineuro. La recuperación funcional es mucho peor. Corresponde a una “axonotmesis-neurotmesis de predominio neurotmético”.

CLASIFICACIÓN SEDDON	CLASIFICACIÓN SUNDERLAND	PATOLOGÍA	PRONÓSTICO
<i>Neurapraxia</i>	Primer grado	Lesión miélnica o Isquémica	Recuperación completa en semanas o pocos meses
<i>Axonotmesis</i>		Pérdida axonal	De bueno a pobre dependiendo de las estructuras de soporte y de la distancia al músculo
	Segundo grado	Pérdida axonal Tubos endoneurales indemnes Perineuro intacto Epineuro intacto	Bueno, dependiendo de la distancia al músculo
	Tercer grado	Pérdida axonal Tubos endoneurales lesionados Perineuro intacto Epineuro intacto	Pobre Reinervación aberrante Puede ser necesaria la cirugía
	Cuarto grado	Pérdida axonal Tubos endoneurales lesionados Perineuro lesionado Epineuro intacto	Pobre Reinervación aberrante Generalmente es necesaria la cirugía
<i>Neurotmesis</i>	Quinto grado	Pérdida axonal Tubos endoneurales lesionados Perineuro lesionado Epineuro lesionado	No hay probabilidad de recuperación espontánea Es necesaria la cirugía Pronóstico reservado tras la cirugía

Tabla 3. Correspondencia entre las dos clasificaciones de mayor relevancia de las lesiones de los nervios periféricos, Seddon y Sunderland. Tabla adquirida de Valls, J. *Clasificación de las lesiones traumáticas periféricas*, 2010.

- Grado 5: se trata de una transección completa del nervio, sin posibilidades de recuperación funcional de ningún tipo y que corresponde a la “neurotmesis”. Mackinnon y Dellon añadieron un nuevo grupo a la clasificación. Éste sería el sexto grado, llamado por los autores lesión mixta o neuroma en continuidad. Combina diferentes tipos de lesiones en los distintos fascículos a lo largo del nervio¹¹³. Es la lesión más difícil de tratar, pues se juntan fascículos normales con potencial para la recuperación con otros gravemente lesionados que han de ser sustituidos por injertos.

Los grados de lesión tipo neurapraxia y axonotmesis poseen el potencial para recuperarse, y la mayor parte no requiere intervención quirúrgica; en cambio, la lesión tipo neurotmesis necesita de intervención quirúrgica para su recuperación^{114, 115}.

2.10. ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO EN LAS LESIONES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

La exploración electromiográfica (EMG) es normal inmediatamente después de la sección de un nervio. Las primeras alteraciones aparecen entre día 5 y día 10 tras producirse la lesión. Entre los 5 y los 14 días aparecen unas ondas agudas compatibles con denervación. Dentro de los 12 primeros días se reconocen potenciales de fibrilación de denervación. No se evidencian potenciales de actividad al intentar la contracción del músculo, hecho que confirma el hallazgo clínico. Si no han aparecido potenciales de denervación al completarse la segunda semana, se considera de buen pronóstico. Las fibrilaciones persisten por tiempo indefinido, hasta que el músculo se reinerva o se fibrosa. El EMG sólo indica si el músculo está innervado o no, pero no esclarece el nivel en el que está lesionado; por lo tanto, se deben de evaluar cada uno de los músculos innervados por el nervio lesionado. Las fibrilaciones de denervación no determinan de ninguna manera si el nervio ha sufrido una lesión de segundo, tercero, cuarto o quinto grado; también pueden evidenciarse potenciales de reinervación tras la regeneración de unas pocas fibras nerviosas, de modo que su presencia no indica que ocurra un buen retorno de la actividad¹¹⁶.

Los estudios de la conducción nerviosa (neurogramas) se valoran estimulando un nervio periférico con un electrodo aplicado en la piel que lo cubre; con ello se obtiene con facilidad una respuesta en el músculo o músculos inervados por ese nervio. Esta respuesta, presencia y velocidad de conducción se pueden ver y medir con EMG. Inmediatamente tras la lesión (primeras 48-72 horas), la estimulación suscita una respuesta normal. Al progresar la degeneración walleriana se produce una falta de respuesta (hacia el tercer día), que es la primera manifestación de la gravedad de la lesión, y descarta una neurapraxia o lesión de primer grado. Mediante estas pruebas y exploraciones se consigue determinar si existe una lesión nerviosa, conocer su grado de lesión y el nivel en que se encuentra, así como valorar su evolución.

El tiempo óptimo en el que ha de realizarse el estudio electromiográfico varía según las circunstancias clínicas. En los casos en que es importante definir una lesión de forma temprana, el estudio en 7 a 10 días pueden ser útil para la localización y para la separación entre bloqueo de la conducción y axonotmesis. Por otra parte, cuando las circunstancias clínicas permiten esperar, el estudio realizado a las 3-4 semanas proporciona mayor información, dado que es el momento en el que aparece la actividad de denervación, y puede limitarse mejor el grado y nivel de la lesión.

2.10.1 Grados de lesión

Neurapraxia

En las lesiones puramente neurapráxicas, el potencial motor evocado (PME) cambiará inmediatamente después de lesión, asumiendo que pueda estimularse proximal y distal a la lesión. Cuando se estimula distalmente a la lesión, el PME permanece normal dado que no se ha producido degeneración walleriana (pérdida axonal). Cuando se estimula proximal a la lesión, no se obtendrá PME o éste será de baja amplitud, dependiendo si la conducción se bloquea en alguna o en todas las fibras nerviosas. Además del bloqueo de la conducción, en las lesiones parciales también puede observarse enlentecimiento de la velocidad de conducción a través de la lesión. Esto puede ser debido a la desmielinización de las fibras que no están bloqueadas. Todos estos cambios en el PME persistirán generalmente hasta que ocurra la recuperación, típicamente algunas semanas o incluso algunos meses después de la lesión.

Las ondas F pueden cambiar inmediatamente después del inicio de la lesión neurapráxica. Cuando el bloqueo es completo, no se obtienen ondas F. Sin embargo, en lesiones parciales, los cambios pueden ser más sutiles, e incluso obtenerse normalmente¹¹⁷. Aunque las ondas F conceptualmente han de estudiarse para detectar lesiones proximales (plexopatías braquiales, radiculopatías...), solamente en algunos casos proporcionan información adicional útil, como en las lesiones proximales estudiadas de forma temprana y en las que los demás estudios convencionales son normales.

En el potencial evocado sensitivo (PES) se observarán cambios similares al PME después de una lesión focal de un nervio. Es decir, se evidenciará bloqueo focal de la conducción en el sitio de la lesión, con amplitud distal preservada. El examen electromiográfico con electrodo de aguja en las lesiones puramente neurapráxicas demostrarán cambios en el reclutamiento de las unidades motoras con ausencia de actividad espontánea. Estos cambios del reclutamiento ocurren inmediatamente después de lesión. En las lesiones completas (es decir, bloqueo completo de la conducción), no habrá PUM. En lesiones neurapráxicas parciales, habrá un número reducido de PUM que presentarán una frecuencia de disparo más rápida de lo normal. Dado que no ocurre pérdida axonal en las lesiones neurapráxicas, no habrá reinervación colateral y por lo tanto cambios en la morfología de los PUM (duración, amplitud, fases) en ningún momento después de la lesión.

Axonotmesis y Neurotmesis

Desde el punto de vista electrofisiológico no podemos diferenciar la axonotmesis completa (equivalente a los grados de Sunderland 2, 3, y 4) de la neurotmesis (grado 5), porque la diferencia entre estos tipos de lesiones está en la integridad de las estructuras de soporte, que no tienen ninguna función electrofisiológica. Inmediatamente después de la axonotmesis e incluso unos pocos días después, el PME y la velocidad de conducción motora son similares a la neurapraxia. El segmento distal a la lesión del nervio sigue siendo excitable, o sea, se obtiene respuesta motora a la estimulación eléctrica distal a la lesión, mientras que el segmento proximal no lo es, por lo que hay ausencia de respuesta motora estimulando proximalmente a la lesión. Al principio, dichos hallazgos pueden ser confundidos con neurapraxia. Por lo tanto, neurapraxia y axonotmesis no pueden ser distinguidas hasta que hayan pasado

suficientes días para que la degeneración walleriana haya afectado a todas las fibras motoras, típicamente unos 9 días después de la lesión. Después de que haya pasado el tiempo suficiente para que ocurra la degeneración walleriana, la amplitud del PME caerá al estimular distalmente. Ello se inicia sobre el tercer día y se completa alrededor del noveno día. El tiempo de la degeneración walleriana, sin embargo, está influenciado por la longitud del segmento distal del nervio entre la lesión y el músculo, es decir, en los músculos más proximales a la lesión el tiempo de degeneración walleriana es más corto que en los músculos distales a dicha lesión. Así, en la axonotmesis completa, hacia el noveno día, hay ausencia de respuesta proximal y distal a la lesión. En las lesiones parciales, en las que hay pérdida de algunos axones, se obtendrá un PME de baja amplitud (AMP), siendo la AMP de éste proporcional al número de axones sobrevivientes. Se puede comparar la amplitud del lado afecto con el sano para estimar el grado de pérdida axonal (axonotmesis), aunque la variabilidad inherente de lado a lado es de un 30 a un 50%. Usar la AMP del PME para estimar el grado de lesión axonal es fiable solamente en los estadios iniciales de la lesión, antes que ocurra la reinervación colateral. Después de que ocurra la reinervación colateral puede subestimarse el grado de la lesión¹¹⁸.

Inmediatamente después de la axonotmesis y algunos días después de la misma, el PES es similar al que se ve en la neurapraxia. Los segmentos distales del nervio a la lesión siguen siendo excitables y tienen una conducción normal, mientras que la estimulación en el segmento proximal no da lugar a una respuesta o ésta es de pequeña AMP. Por lo tanto, la neurapraxia y la axonotmesis no pueden ser distinguidas hasta que ha pasado el suficiente tiempo para que ocurra la degeneración walleriana en todas las fibras sensitivas, típicamente cerca de los 11 días después de la lesión. Esta diferencia, 11 días para la conducción sensitiva y 9 días para la motora, es debido al fallo de la transmisión neuromuscular que ocurre antes de la pérdida total de excitabilidad de los axones.

En la axonotmesis, la EMG de aguja demostrará potenciales de fibrilación y ondas positivas. El tiempo entre la lesión y el inicio de los potenciales de la fibrilación dependerá en parte, de la longitud del tramo distal del nervio. Cuando el tramo distal es corto, la fibrilación aparece de los 10 a 14 días. Con un tramo distal más largo (músculos cubitales de la mano en la plexopatía braquial) se necesitan de 21 a 30 días

para el desarrollo completo de los potenciales de la fibrilación y ondas positivas. Así, el tiempo adecuado para poder dar una información electrofisiológica completa es entre las 3 y 5 semanas del inicio de la lesión. Si la exploración se realiza antes hay que tener cuidado en no subestimar el grado de la lesión¹¹⁸.

El estudio del reclutamiento de unidades motoras y particularmente de la AMP del PME obtenido con la estimulación distal es necesario antes de poder decidir si la pérdida axonal es completa. Cuando hay axones indemnes después de una lesión, los PUM tienen inicialmente una morfología normal y el reclutamiento de los mismos está reducido. La reinervación axonal colateral se manifiesta por cambios en la morfología de los PUM de las unidades motoras supervivientes. La amplitud aumentará, la duración se prolongará, y el porcentaje de polifásicos se incrementará, dado que aumenta el territorio de la unidad motora. Este proceso ocurre pronto después de la lesión. Los estudios microscópicos han demostrado que la reinervación colateral se inicia a los 4 días después de la denervación parcial. Los estudios con electrodo de fibra única demuestran aumento en la densidad de fibra que empieza 3 semanas después de la lesión.

En las lesiones completas, el único mecanismo posible de recuperación es el nuevo crecimiento de axones (la regeneración nerviosa). Los hallazgos iniciales con electrodo de aguja en la regeneración nerviosa son pequeños potenciales polifásicos, a menudo inestables. La observación de estos potenciales indica el crecimiento de nuevos axones y es la evidencia más temprana de reinervación secundaria a la regeneración, que generalmente precede al inicio clínico de movimiento voluntario.

Lesiones Mixtas

Estas lesiones son una mezcla de axonotmesis y de neurapraxia. Esta entidad puede ser diagnosticada estimulando proximal y distalmente a la lesión, y comparado el PME con el lado contralateral. El porcentaje de pérdida axonal se estima comparando la AMP del PME obtenido mediante la estimulación distal con el contralateral

De los axones restantes, el porcentaje de bloqueo de la conducción es estimado comparando las amplitudes o las áreas obtenidas con el estímulo distal y proximal a la lesión (Figura 13). Así, si se obtiene una respuesta de 1 mV con la estimulación

proximal a la lesión, una respuesta 2 mV con la estimulación distal, y una respuesta de 10 mV con la estimulación distal contralateral, se puede deducir que probablemente alrededor del 80% de los axones se han perdido, y del 20% restante, la mitad están bloqueados (neurapraxia). Dicho estudio solo es útil en la fase aguda, antes de la reinervación colateral.

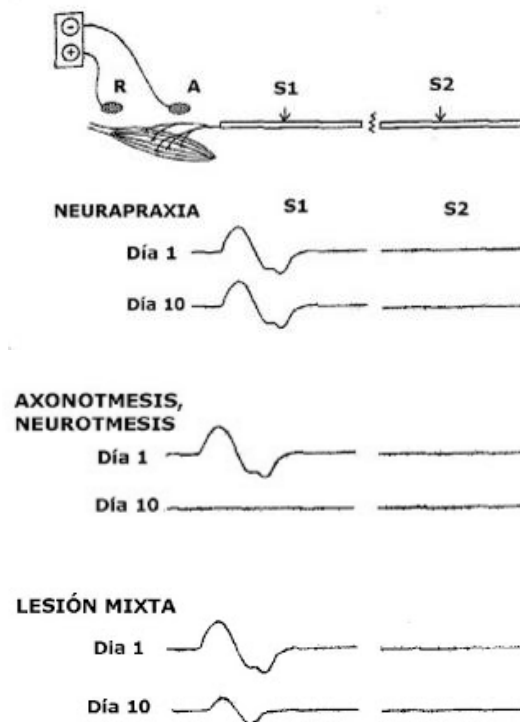


Figura 13. Estudio electroneurográfico el día 1 y el día 10 tras diferentes tipos de lesión nerviosa. Imagen adquirida de Valls, J. *La electromiografía en las lesiones traumáticas nerviosas periféricas*, 2010.

Cuando hay una lesión que comporta bloqueo y pérdida axonal, el resultado del examen con electrodo de aguja debe interpretarse con cautela, si es interpretado de forma aislada. Si, por ejemplo, una lesión da lugar a la pérdida del 50% de los axones y hay bloqueo del otro 50%, entonces en el estudio con aguja no se obtendrá ningún PUM voluntarios, con lo que podría sobrestimarse la lesión y dar un pronóstico falsamente negativo.

2.10.2 Localización de las lesiones nerviosas periféricas

La localización de lesiones nerviosas periféricas no suele ser complicada con excepción de algunos casos. La localización se realiza generalmente: mediante las conducciones nerviosas sensitivas y/o motoras, detectando un retardo focal o bloqueo

de la conducción y mediante la determinación de un patrón de denervación con el electrodo de aguja.

Para poder localizar una lesión nerviosa periférica mediante las conducciones nerviosas (neurografía) generalmente se requiere que haya un retardo o un bloqueo focal cuando se estimula proximal y distal a la lesión. Para ello, debe haber desmielinización focal o isquemia focal, o la lesión axonal debe ser tan aguda que aún no haya degenerado la parte distal del axón.

Así, las lesiones neurapráxicas parciales o completas (debidas a desmielinización o a isquemia) y las lesiones axonales recientes (menos de una semana) pueden localizarse con la conducción nerviosa motora en los troncos nerviosos accesibles con la neurografía, generalmente los más largos (mediano, cubital...). En lesiones axonales puras, de más de una semana, es más difícil, si no imposible, localizar la lesión usando la neurografía. En tal caso, habrá un leve y difuso retraso de la conducción nerviosa debido a la pérdida de las fibras más rápidas en las lesiones parciales o no se obtendrá respuesta cuando la lesión es completa. La conducción a través del lugar de la lesión no será más lenta que a través de otros segmentos. Además, si ha pasado el tiempo necesario para que haya ocurrido la degeneración walleriana (es decir, por lo menos 9 días para las fibras motoras o 11 días para las fibras sensitivas), no se observaran cambios de la AMP a través del lugar de la lesión. Hay algunos casos en los cuales las inferencias indirectas pueden orientar sobre la localización puramente axonal. Por ejemplo, si la respuesta motora cubital es muy pequeña o ausente y la respuesta motora del mediano es normal, ello implica una neuropatía cubital más bien que una lesión del plexo braquial inferior. Otras inferencia indirecta puede hacerse en las lesiones pre y postganglionares basándose en la conducción nerviosa sensitiva distal. Las lesiones proximales al ganglio de la raíz dorsal, es decir, a nivel preganglionar (raíz raquídea, cauda equina, medula espinal) tienden a conservar la AMP de la conducción nerviosa sensitiva distal, incluso con déficit sensitivo clínico. Por otra parte, las lesiones distales al ganglio presentan disminución o ausencia de la AMP sensitiva¹¹⁹. Existe cierta limitación en las lesiones parciales, dada la amplia variabilidad en las amplitudes de los PES en los individuos normales. Las lesiones con componente de lesión pre y postganglionar son también potencialmente difíciles de interpretar.

El otro método electrodiagnóstico para la determinación del nivel de la lesión nerviosa es la EMG de aguja. Conceptualmente, si se sabe el orden de ramificación hacia los músculos bajo estudio, se puede determinar el nivel de la lesión del nervio, que estará entre la rama del músculo normal más distal y la rama del músculo denervado más proximal. Hay que tener presente la variabilidad de la ramificación que existe entre diferentes individuos. También hay que tener presente que en las lesiones musculares traumáticas se pueden encontrar ondas agudas positivas y fibrilaciones meses después de la lesión. Por ejemplo, en el contexto de una fractura humeral con neuropatía radial, en el tríceps se encuentra, no infrecuentemente, potenciales de fibrilación y ondas positivas debido al trauma directo del músculo, y ello podría confundirnos a la hora de localizar la lesión a nivel del canal de torsión humeral.

Otro problema de las lesiones parciales es que pueden dañar los fascículos nerviosos que están más expuestos y preservar otros que están más protegidos, como sucede con las lesiones del nervio cubital en codo, en las que hay denervación de los músculos más distales (por ejemplo, el primer interóseo dorsal, el aductor del quinto dedo) y preservar los músculos más proximales (por ejemplo el cubital anterior y el flexor común profundo) que están más protegidos, lo que puede confundir al explorador y orientar el sitio de la lesión a nivel del carpo. Es necesario considerar la topografía intraneural al hacer el diagnóstico del nivel de la lesión basándose en las inervaciones musculares (ramificaciones).

2.10.3 Evaluación y pronóstico electromiográfico

La determinación de la fisiopatología de una lesión traumática nerviosa periférica puede ayudar a estimar el pronóstico de la misma. Las lesiones totalmente o en gran parte neurapráxicas tienen un buen pronóstico para la recuperación, generalmente menos de 3 meses. La resolución de la isquemia y la remielinización han de ser completas en este tiempo.

Las lesiones mixtas tienen típicamente dos o más fases de recuperación. El componente neurapráxico se soluciona rápidamente (menos de 3 meses) y la hipertrofia de la fibra muscular puede proporcionar la recuperación adicional, pero el componente axonal es más lento, porque depende de la reinervación colateral y de la regeneración axonal desde el sitio de la lesión. Así, en las lesiones mixtas, los pacientes experimentan

generalmente una recuperación relativamente rápida pero incompleta seguida por otra recuperación más lenta. La recuperación sensitiva puede tardar más tiempo que la motora (figura14).

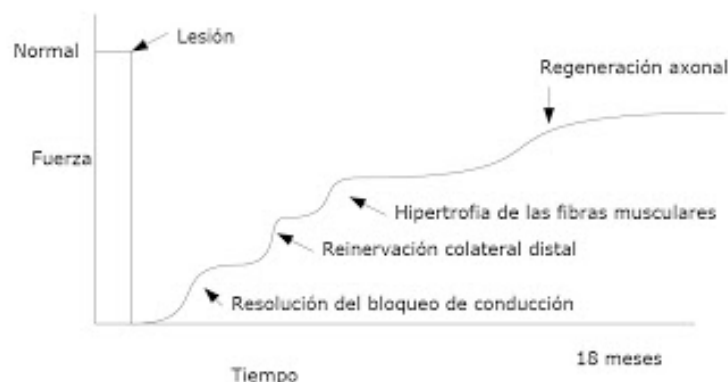


Figura 14. Recuperación electromiográfica en lesiones mixtas de nervio periférico. Imagen adquirida de Valls, J. *La electromiografía en las lesiones traumáticas nerviosas periféricas*, 2010.

Cuando se observa una lesión axonal parcial, el diagnóstico fisiopatológico más probable es el de axonotmesis, aunque una neurotmesis parcial (ej. una laceración parcial del nervio) no puede ser excluida totalmente. En la axonotmesis, la recuperación dependerá de la reinervación colateral distal y de la regeneración axonal. Por lo tanto, habrá cierta recuperación temprana seguida por una posible recuperación más tardía cuando los axones de la regeneración axonal alcancen sus órganos diana. La amplitud del PME proporciona cierta orientación del pronóstico. En las lesiones del nervio facial, se ha demostrado que los pacientes con amplitudes del PME del 30%, o más, en comparación con el lado sano, tienen una recuperación funcional muy buena. Una AMP entre el 10 y el 30% tienen una recuperación buena pero generalmente incompleta, y los pacientes con amplitudes inferiores al 10% tienen una pobre recuperación¹²⁰.

La axonotmesis completa y la neurotmesis tienen un peor pronóstico. La recuperación depende solamente de la regeneración axonal, que puede o no puede ocurrir, dependiendo del grado de lesión del nervio. En muchos casos de lesión axonal completa no es posible saber si hay discontinuidad o no del tronco nervioso, para poder decidir si esperamos el tiempo necesario para la reinervación o procedemos a la exploración quirúrgica. Por consiguiente, se recomienda a menudo esperar de 2 a 4

meses y buscar la evidencia de reinervación en los músculos más cercanos al sitio de la lesión. Las lesiones que tengan cierta recuperación espontánea se tratan generalmente de forma conservadora, porque es poco probable que la reparación quirúrgica mejore la recuperación natural. En los casos en los que no hay evidencia de reinervación, precisan de la exploración quirúrgica¹²¹.

2.11. TÉCNICAS DE REPARACIÓN NERVIOSAS

La reparación quirúrgica es la intervención terapéutica con mayor impacto pronóstico al restaurar la continuidad nerviosa y minimizar la distorsión direccional de los axones regenerados.

Desafortunadamente, a pesar de los grandes avances técnicos en la reconstrucción nerviosa, la recuperación completa y la normalización de la función nerviosa casi nunca ocurre. Los resultados clínicos son con frecuencia pobres, ya que no es suficiente una buena reconstrucción microquirúrgica del nervio lesionado. En la fisiopatología de la regeneración nerviosa intervienen una serie de factores moleculares complejos sobre los que es difícil actuar positivamente desde el punto de vista terapéutico^{122,123}.

La técnica de reparación nerviosa fue estratificada por Millesi en cuatro pasos importantes:

1. Preparación de los cabos del nervio.
2. Aproximación (longitud de separación y tensión).
3. Coaptación.
4. Mantenimiento²².

Para suturar un nervio periférico es recomendable utilizar lupas quirúrgicas (3,5 aumentos) o un microscopio¹²⁴. Es imprescindible realizar una incisión amplia tanto proximal como distal a la lesión y siempre que se pueda, siguiendo el trayecto del nervio. Nunca se deben hacer incisiones perpendiculares a los pliegues de flexión de la piel¹²⁵. Se debe descubrir el nervio lesionado primero en sentido proximal y después distal a la lesión. En caso de neuroma de continuidad debe estimularse proximal y distalmente, así como cuando se disecciona un nervio de tejido cicatricial. Antes de

movilizar el nervio, se deben dar puntos en el epineuro para evitar una malrotación posterior; el manejo del nervio debe realizarse con Vessel Loop® húmedo, nunca con hilos de sutura. Se deben cubrir con gasas húmedas las partes del nervio que estén expuestas y sobre las que no se están operando. Es importante no hacer la reparación demasiado a tensión¹²⁶.

Existen diversos factores que influyen en el resultado de la cirugía de los nervios periféricos¹²⁷: tipo de nervio, edad del paciente, nivel de la lesión, extensión de la lesión, lesiones asociadas, técnica quirúrgica y factor tiempo.

2.11.1 Neurorrafia

En la estructura del nervio periférico, el tejido conectivo se individualiza en forma de tres vainas que organizan la estructura interna del tronco nervioso. Estas vainas son: el epineuro, el perineuro y el endoneuro.

Es necesario tener en cuenta la diferencia entre fascículo quirúrgico y fascículo anatómico. El primero representa la verdadera unidad microquirúrgica del nervio y está formado por varios fascículos anatómicos agrupados; así podemos aislar, como en el caso del nervio radial en el brazo, cuatro a cinco fascículos quirúrgicos (en realidad existen 15 a 20 fascículos anatómicos agrupados).

Antes de la introducción del microscopio quirúrgico en la cirugía de los nervios periféricos, la técnica empleada en la neurorrafia era la sutura epineural (Figura 15). Con la introducción del microscopio quirúrgico hubo una evolución de la técnica y se comenzó a realizar la sutura interfascicular. Se consiguió el principal objetivo que era mejorar el afrontamiento fascicular, y los resultados de las neurorrafias fueron superiores.

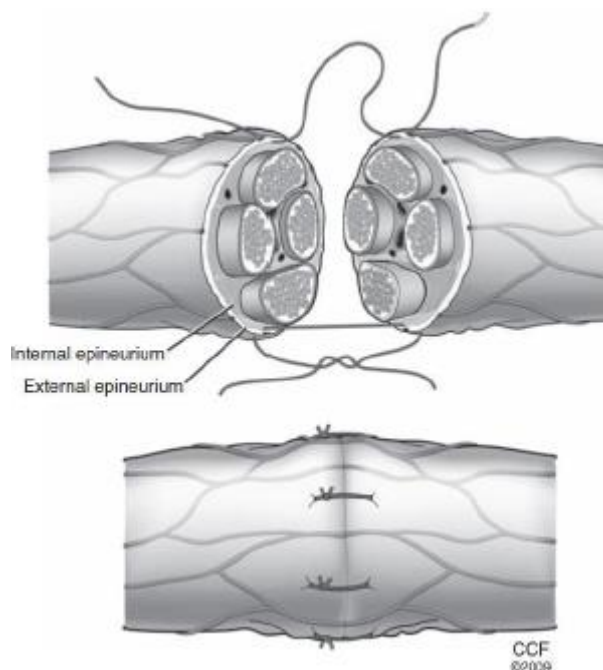


Figura 15. Diagrama de reparación término-terminal estándar. Los cabos se alinean según la posición de los vasos sanguíneos dentro del epineuro. Las suturas se pasan a través de la cara interna y la externa del epineuro del muñón proximal y distal. Imagen adquirida de Siemionov M & Brzezicki G. Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *Int Rev Neurobiol.* 2009;87:141-72.

Las técnicas de sutura para mejor afrontamiento fascicular están basadas en los criterios morfológicos del nervio (vasos y calibre de los fascículos). La sutura perineural o interfascicular intenta conseguir que el alineamiento fascicular sea mejor que el conseguido con la sutura epineural (Figura 16). No obstante, en algunos trabajos se ha demostrado que no había diferencia entre las reparaciones por sutura epineural y perineural, y que la acumulación de los hilos de sutura en el tejido perineural provocaba una reacción de cuerpo extraño, creando un obstáculo adicional para la regeneración nerviosa¹²⁸.

La microsutura del nervio con hilo es muy eficaz gracias a la técnica microquirúrgica, que reduce el trauma operatorio y favorece el alineamiento de los fascículos. Sin embargo, debe ser considerada la posibilidad de evitar o reducir la manipulación del nervio con pinzas y agujas, que producen la fibrosis inmediata o tardía, reacción de cuerpo extraño, inclusión de cuerpo extraño en el endoneuro. Todo ello puede condicionar un alineamiento fascicular no adecuado. Hay tendencia a reducir al mínimo la cantidad de puntos de sutura en el nervio.

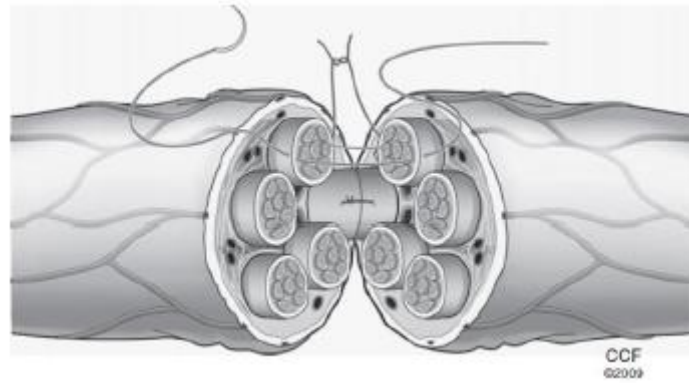


Figura 16. Presentación esquemática de la reparación de grupos fasciculares. El epineuro se retrae antes de coaptación. El grupo correspondiente de fascículos se suturan con 2-3 suturas que pasan por el epineuro interfascicular. Imagen adquirida de Siemionov M & Brzezicki G. Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *Int Rev Neurobiol.* 2009;87:141-72.

La tensión en la línea de sutura constituye un elemento nefasto para el éxito del procedimiento quirúrgico del nervio, ya que produce una intensa proliferación de cicatrizal que produce un obstáculo al paso de los brotes axonales en regeneración. El daño causado por la tensión se extiende por todo el nervio, provocando degeneración de las fibras, fibrosis intraneural y compromiso vascular. Todo esto favorece la aparición del neuroma.

2.11.2 Unión del nervio sin sutura

Debido a la reacción de los materiales de sutura y a sus riesgos en relación a la regeneración nerviosa, se buscaron métodos sin sutura para unir los extremos del nervio. Algunos para mantener los extremos del nervio en posición ideal hasta que la cicatrización natural efectúe la unión, otros, ideados para confinar los axones que crezcan en la dirección correcta, evitando así una dispersión. Ninguno de estos métodos elimina la anastomosis errónea de los axones que se produce en la línea de sutura, pero por las dificultades técnicas, estos métodos no deben ser utilizados en los casos de nervios gruesos o cuando exista tensión en la línea de sutura.

Los métodos que han sido utilizados para unir los extremos del nervio sin material de sutura son:

1. *Coágulos plasmáticos*: Utiliza plasma sanguíneo coagulado para efectuar la unión entre los extremos del nervio.

2. *Fibrina adhesiva*: Finas y uniformes láminas de fibrina, preparadas a partir de productos de plasma sanguíneo humano fraccionado, impregnado con trombina.
3. *Cinta adhesiva de micropore*: en este método, se consigue la anastomosis neural manteniendo los extremos del nervio en yuxtaposición mediante trozos quirúrgicos de micropore.
4. *Unión mediante tubos*: con esta técnica, los extremos del nervio se mantienen yuxtapuestos y la zona de unión se protege con un tubo de algún material biológico o no biológico, que la envuelve en forma de manguito. Manguitos biológicos: arterias, venas o colágeno; no biológicos: tántalo, milipore, silastic.

Estudios experimentales han demostrado, tanto en el plano histológico como fisiológico, la utilidad de la sutura nerviosa con sellador de fibrina. La dificultad técnica es evitar que el material entre en contacto con la superficie interna de los fascículos. Esta sutura necesita de inmovilización postoperatoria más larga (2 semanas). Podrá asociarse el sellante de fibrina a los puntos de sutura, a fin de reducir el número de puntos y mejorar el afrontamiento fascicular.

2.11.3 Injertos

Seddon relata buenos resultados con el trasplante de injertos autólogos¹²⁹. A pesar de los resultados favorables publicados por varios autores, la dificultad en la obtención de nervios para injertos es evidente. El primer obstáculo es la pérdida de función debido al sacrificio del nervio donante, lo que limita considerablemente las indicaciones. Otros obstáculos son: la diferencia de calibre entre el injerto y el tronco nervioso que debemos reparar y la vascularización del injerto a nivel de la anastomosis.

Basados en trabajos experimentales hubo mayor desarrollo del uso de injertos fasciculares, que consiguió superar la mayor parte de estos problemas. Primero el injerto de nervios cutáneos permite obtener gran cantidad de tejido y permite abarcar importantes pérdidas de substancia, el problema del diámetro es solucionado por la sutura fascicular, porque es posible adaptar varios fascículos a un mismo injerto de nervio cutáneo¹³⁰ (Figura 17).

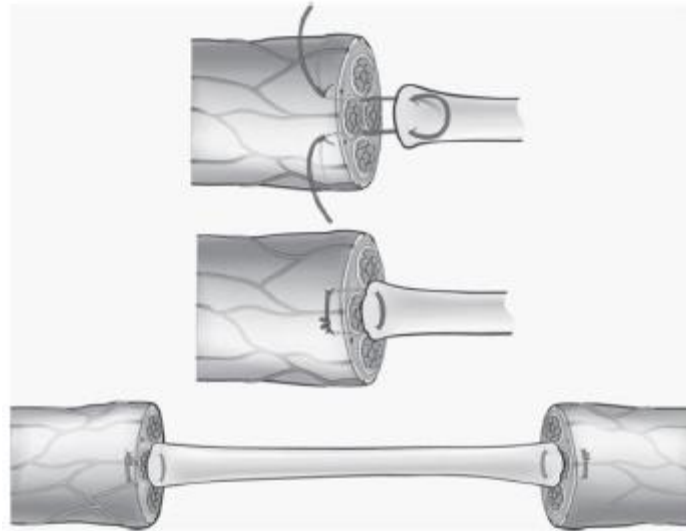


Figura 17. Reparación de nervio con injerto fascicular. El fascículo disecado del nervio donante se coapta con una sola sutura de colchonero horizontal. Se logra la alineación central del injerto, el cual une los cabos proximal y distal de la reparación. Imagen adquirida de Siemionov M & Brzezicki G. Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *Int Rev Neurobiol.* 2009;87:141-72.

La prevención de rechazo de los homoinjertos fue realizada manipulando el sistema inmunológico del receptor¹³¹. El grado de regeneración del nervio, después de semejante tratamiento, es significativamente inferior al que ocurre en los autoinjertos frescos. Este estudio esclarece un punto fundamental, para los nervios periféricos la inmunodepresión del homoinjerto es beneficiosa, pero el injerto autólogo es superior.

En el caso de injerto autólogo el nervio sural debe ser la prioridad. Generalmente se usa por ser un nervio sensitivo exclusivamente y por su longitud (40 centímetros en el adulto). En las lesiones nerviosas múltiples, pueden removerse ambos nervios surales y, si es necesario, el nervio cutáneo braquial medial. Para mejor resultado del injerto, debe ser tomada en cuenta la distribución fascicular del cabo nervioso, y que el diámetro de los fascículos en el mismo tronco nervioso puede ser diferente dependiendo de la altura del defecto nervioso.

En caso de que un fascículo sea del mismo diámetro del injerto, éste puede ser disecado, aislado y anastomosado con el injerto. Si un grupo de fascículos tiene el doble de calibre, debe ser anastomosado con dos injertos. Varios injertos de nervio sural pueden ser suturados con el nervio, en casos de que éste sea polifascicular y dividido en

varios grupos fasciculares. Es importante que el injerto no sea menor que el defecto del nervio, para evitar la tensión en las líneas de sutura.

2.11.4 Conductos biológicos

Los conductos biológicos incluyen arterias¹³², venas¹³³, músculo esquelético fresco o desnaturalizado¹³⁴. El injerto de vena se propuso para promover el crecimiento axonal y proporcionar un ambiente rico en colágeno, laminina y células de Schwann que habitualmente se encuentran en la adventicia de los vasos. El músculo proporciona una adhesión adecuada de las fibras nerviosas en crecimiento dirigidas por la lámina basal (rica en laminina y fibronectina), que se asemeja a la adhesión de las células de Schwann¹³⁵.

Aunque muchos estudios experimentales han confirmado la efectividad del uso de esta técnica, la distancia máxima en la que puede ser utilizada es motivo de controversia. Trabajos realizados comparando la tasa histológica de crecimiento axonal en nervio peroneo de ratas, en tubos venosos usados con intervalos de entre 10 y 60 milímetros, confirmaron las observaciones clínicas y empíricas de que el uso de tubos sólo sería efectivo en distancias menores de 30 milímetros¹³⁶.

2.11.5 Reparaciones en tubo de silicona

El tubo de silicona se ha empleado ampliamente en el laboratorio para estudiar la fisiología de la reparación nerviosa¹³⁷.

En la práctica clínica los tubos se han empleado con dos propósitos:

- Como alternativa a la sutura nerviosa primaria.
- Como alternativa a los injertos nerviosos cuando el defecto de tejido es corto.

El uso de tubos en la sutura nerviosa tiene ventajas potenciales: concentración de factores neurotróficos en la zona de la lesión, y que el coágulo de fibrina formado dentro del tubo favorece el avance longitudinal de los axones. La técnica es simple y no añade traumatismo al nervio por la sutura. Ha sido ya empleado por varios autores como alternativa a la sutura primaria y los resultados son esperanzadores¹³⁸. Un importante detalle técnico es que el diámetro del tubo debe exceder el diámetro del nervio, para evitar la compresión del mismo.

Durante los últimos 25 años había esperanza de que diversas técnicas de tubo pudiesen mejorar los resultados. Esencialmente, no hay ninguna diferencia en el resultado funcional después de la reparación del nervio con técnicas de sutura convencionales y con el uso de tubos nerviosos, con la excepción de conseguir mejores umbrales para el tacto y presión al año, y una menor intolerancia al frío después de 5 años de la intervención usando el último método¹³⁹. Existen otros materiales, a parte de la silicona que pueden ser útiles para configurar los tubos¹³⁸: otro polímero no reabsorbible, el politetrafluoroetileno expandido (PTFE); y 4 conductos reabsorbibles, el polímero de ácido poliglicólico (PGA), el polímero de polilactida-caprolactona (PLCL), el polímero de ácido poliglicólico revestida con colágeno reticulado (PGA-c), y el colágeno de tipo I¹⁴⁰. Los implantes no reabsorbibles apoyan la regeneración inicial, pero pueden interferir con las fibras nerviosas en maduración, causando la compresión de los axones sensibles a la presión. En algunos trabajos, la aplicación de guías nerviosas reabsorbibles artificiales para salvar defectos nerviosos, hasta 3 cm, tiene la misma tasa de éxito que la reparación con autoinjerto de nervio, lo que resulta en la recuperación en hasta el 69% de los casos¹⁴¹.

2.11.6 Transferencias nerviosas o neurotización

La neurotización es el procedimiento de elección cuando no es posible reconstruir los nervios de manera directa, por ejemplo cuando se presenta una avulsión de una o varias raíces cervicales. Constituye prácticamente la única posibilidad que posee la neurocirugía para crear función neurológica funcional donde no la había, ya que no existe un procedimiento equiparable a la neurotización a nivel del sistema nervioso central. En la cirugía del plexo braquial, las transferencias nerviosas pueden utilizar como donantes nervios extraplexuales y/o intraplexuales. La transferencia nerviosa intraplexual es el procedimiento de elección cuando la lesión del plexo es parcial y por tanto están disponibles axones que forman parte del mismo plexo, ya que cualquiera de los nervios donantes ofrece un número de axones mayor que la suma de los axones de todos los nervios disponibles para realizar una transferencia nerviosa extraplexual juntos. En las lesiones completas del plexo braquial, especialmente en los casos de avulsión completa de todas las raíces, las neurotizaciones extraplexuales son la única forma disponible para disminuir el gravísimo déficit que presentan estos pacientes¹⁴².

Las transferencias intraplexuales más empleadas en la actualidad son la del fascículo extrínseco del nervio cubital (llamada técnica de Oberlin I), los fascículos cubital y mediano asociados (llamada técnica de Oberlin II), el ramo motor a la cabeza larga del tríceps (ramo a su vez del nervio radial), la raíz C7 ipsilateral, el nervio pectoral medial, y el fascículo motor extrínseco del nervio mediano¹⁴³.

Para realizar una neurotización extraplexual se pueden usar como nervios donantes el nervio espinal accesorio¹⁴⁴, los nervios intercostales, el nervio frénico, la raíz C7 contralateral y el nervio hipogloso, entre otros.

Hay una serie de reglas básicas que, si son respetadas, mejoran en gran medida la tasa de éxito de estas técnicas¹⁴⁵:

- Los fascículos nerviosos del nervio donante deben coincidir con los del nervio receptor no sólo en términos de número y tamaño, sino también en función: así pues, los nervios puramente motores son preferibles sobre los nervios mixtos sensitivo-motores en los casos en los que el objetivo es la reinervación motora.
- El nervio a neurotizar debería estar preferiblemente localizado cerca del nervio donante. Esto evita el uso de injertos nerviosos interpuestos, y disminuye el tiempo de denervación y la atrofia de las fibras musculares denervadas.
- La función del nervio donante no ha de ser antagonista a la del receptor. Si sacrificamos la rama larga del tríceps para reinervar el bíceps, probablemente los resultados no sean los deseados debido a la contracción simultánea de los músculos antagonistas.

2.11.7 *Neurolisis externa*

En este tipo de intervención, se separa cuidadosamente todo el tronco nervioso del tejido cicatrizal mediante disección simple. Nunca el nervio debe ser abordado en su porción lesionada. Inicialmente el nervio es identificado y disecado tanto en la parte distal como en la parte proximal al área afectada por el tejido cicatrizal. Todas las fases de la intervención deben ser realizadas con las mayores precauciones posibles, ya que es necesario preservar la irrigación sanguínea del tronco nervioso y evitar lesiones isquémicas del nervio. Cuando se está liberando el nervio se debe evitar la lesión de su arteria principal. En caso de ser necesario, el nervio debe ser movilizado a un lecho

nuevo y más favorable, a fin de minimizar el riesgo de ser nuevamente comprimido por el tejido cicatrizal local.

2.11.8 Transferencias tendinosas

En los casos donde no es posible reparar o reconstruir una lesión nerviosa, las transferencias tendinosas pueden ser una alternativa. Es importante que se tomen en cuenta las necesidades individuales del paciente en la planificación de las transferencias de tendón. En cuanto al nervio ciático, la transferencia más común es del tendón del tibial posterior al tibial anterior¹⁴⁶. Puede llevarse a cabo simultáneamente con la reparación de los nervios o como un procedimiento secundario. Algunos autores recomiendan la transferencia del tendón tibial posterior en el momento de la reparación del nervio ciático. Los resultados de la reparación del nervio pueden mejorar con la combinación de la transferencia de tendón. El mecanismo de esta mejoría es la estimulación de la regeneración de los nervios secundaria a la posibilidad para realizar rehabilitación precoz.

2.12. FACTORES NEUOTRÓFICOS

La palabra neurotrófico deriva del griego, “neuro” significa nervio y “trophe” significa nutriente. El factor neurotrófico se define como la molécula que actúa en el desarrollo, en la supervivencia y en la diferenciación neuronal.

Para clasificar una molécula como potencial factor neurotrófico debe cumplir estos criterios:

- Ser esencial para la supervivencia neuronal in vivo.
- Debe ser secretado en una forma activa.
- Solo una pequeña cantidad de esta molécula debe existir en el tejido¹⁴⁷.

El primer factor neurotrófico descrito fue el NGF¹⁴⁸, en 1951. Desde entonces la lista de factores neurotróficos ha ido aumentando, debido al interés por mejorar los pobres resultados postquirúrgicos de una lesión nerviosa periférica, a pesar de los avances microquirúrgicos. En la literatura el término “factor neurotrófico” ha adquirido

un significado más amplio, refiriéndose a una molécula que puede intervenir en el mantenimiento de la supervivencia neuronal in vitro o in vivo (Tabla 4).

Classification	Factor	Receptor
Neurotrophin family	BDNF, NT4	Trk B
	NT-3	Trk C
Co-receptor		p75
Neuropoietic family	CNTF	CNTFR α 1,
	LIF	LIFR β
	CT-1	LIFR β
	IL-6	ILR
Co-receptor		gp 130
TGF-beta superfamily	GDNF	GFR α 1
	NR1N	GFR α 2
	ARTN	GFR α 3
	PSPN	GFR α 4
Co-receptor		c-ret
IGF family	IGF-1	IGFR-1
	IGF-2	IGFR-2
FGF family	FGF	FGFR α s
HGF family	HGF	c-met
Serpin family	PEDF	unknown
VEGF family	VEGF	VEGFR-2
		NP-1
Midkine family	PTN	ALK?

Tabla 4. Expresión de receptores de factores neurotróficos en motoneuronas tras una avulsión. Imagen adquirida de Chu, T. 2009. Neurotrophic factor treatment after spinal root avulsion injury. *Cent Nerv Syst Med Chem*. 2009;9:40-55.

La familia (factor de crecimiento insulínico) IGF-1 promueve la supervivencia de las motoneuronas en aves y roedores in vitro e in vivo¹⁴⁹. Además tanto IGF-1 e IGF-2 tienen función de aumentar la ramificación y regeneración axonal¹⁵⁰. En modelos experimentales la infusión de IGF-1 o IGF-2 tras aplastamiento del nervio ciático en ratas, se objetiva un incremento de la regeneración axonal. Así mismo, el bloqueo del receptor de IGF-1 hace que disminuya el crecimiento y ramificación axonal. Por tanto, estos hallazgos sugieren que IGF-1 es un factor fisiológico para el crecimiento axonal¹⁵¹.

Se ha investigado el efecto de diferentes sustancias que podrían favorecer la regeneración de un nervio periférico lesionado, tales como NGF, epidérmico (EGF) y PDGF, con diferentes resultados. El efecto del NGF a nivel histológico consiste en

mejorar el diámetro axonal, el número axones y el grosor de la mielina en nervios reparados mediante un injerto acelular enriquecido en dicho factor, en comparación con el injerto acelular sin enriquecimiento o con el injerto acelular y fibrina¹⁵².

2.13. TERAPIAS EXPERIMENTALES EN REGENERACION DE NERVIO PERIFÉRICO

2.13.1 Guías de crecimiento nervioso

Cuando existe un defecto en el nervio, y no se puede llevar a cabo una sutura de los extremos sin tensión, lo más recomendable es realizar un injerto de nervio para rellenar dicho defecto. No obstante, esto conlleva una intervención quirúrgica más extensa, produciendo una pérdida de sensibilidad en la zona donante del paciente. Debido a esto se ha intentado diseñar guías artificiales que sirvan para orientar la regeneración nerviosa, disminuir la infiltración de miofibroblastos, disminuir la formación de cicatriz y la posibilidad de acumular factores neurotróficos en concentraciones elevadas¹⁵³.

2.13.2 Farmacoterapia

Actualmente no hay fármacos disponibles en la práctica clínica. El NGF favorece el crecimiento axonal cuando se administra local y sistémicamente¹⁵². De la misma manera, el BDNF y el factor neurotrófico ciliar actúan de forma positiva en remielinización y la recuperación funcional¹⁵⁵. La velocidad de regeneración axonal y el resultado funcional puede mejorarse con la administración local de IGF-1 y FGF^{151,156}.

La administración clínica de factores de crecimiento para mejorar la supervivencia neuronal o la regeneración axonal presenta una serie de incertidumbres y riesgos como son: el momento y la dosis de administración, la manera de administrarlos, la interacción con otros factores de crecimiento, y los posibles efectos secundarios.

Las hormonas también pueden tener un papel en el tratamiento de las lesiones nerviosas. Los esteroides neuroactivos como la progesterona, modulan la fisiología de las células de Schwann, activando la expresión de proteínas de mielina y la

diferenciación celular. La hormona de crecimiento ha mostrado mejorar la mielinización axonal, el grosor de la mielina y la recuperación funcional en modelos de nervio ciático en rata¹⁵⁷.

2.13.3 Terapia celular

La terapia celular tiene su principal interés en la regeneración del nervio cuando existe un gran defecto donde cuando el uso de guías ha fracasado. Dada la importancia de las células de Schwann en el desarrollo del sistema nervioso periférico y en la regeneración de un nervio lesionado, se han utilizado trasplantes de estas células, obteniéndose un buen resultado en el nervio regenerado¹⁵⁸.

Las células madre son otra posibilidad de terapia celular, en concreto las células madre mesenquimales adultas (MSC) que podemos encontrar en la médula ósea, tejido adiposo, hígado, piel y músculo esquelético¹⁵⁹. Las MSC derivadas de la médula ósea (BM-MSC) ósea se pueden diferenciar en células mesodérmicas, ectodérmicas y endodérmicas. Las células de Schwann, BM-MSC, representan una de las mayores esperanzas para la reparación nerviosa¹⁶⁰.

2.14. HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

La hormona de crecimiento (GH) posee un papel decisivo en el crecimiento y desarrollo postnatal, especialmente durante las dos primeras décadas de la vida.

2.14.1 Estructura

La GH es un polipéptido de 191 aminoácidos sintetizado y secretado por las células somatotropas de la adenohipófisis. Presenta una cadena única con dos puentes disulfuro y un peso molecular de 21,5 kD. Se encuentra codificado por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 17. Este gen forma parte de una familia de 5 genes relacionados entre sí, que constituyen el cluster de genes de GH. El gen hGH-N es el que codifica la GH hipofisaria, leucocitaria y probablemente la sintetizada en la glándula mamaria. El resto de los miembros del cluster se expresa en las células del sincitiotrofoblasto y codifica las somatotropinas placentarias. Todos estos genes proceden de un gen ancestral común que dio origen a los genes de GH y prolactina.

Dado este origen común comparten ciertas actividades en la promoción del crecimiento y la lactogénesis¹⁶¹.

2.14.2 Secreción

El control de la secreción es bastante complejo siendo llevado a cabo básicamente por un perfecto equilibrio entre dos péptidos hipotalámicos, la hormona liberadora de GH (GHRH), que tiene un efecto estimulador, y la somatostatina que la inhibe. No obstante, está bien establecido que diversos neuropéptidos y neurotransmisores, hormonas y señales metabólicas periféricas interfieren en la dinámica de secreción de GH, modulando la liberación hipotalámica de GHRH o de somatostatina, o actuando directamente a nivel hipofisario. Además, existe un control a partir de los péptidos insulino-similares (IGFs), siendo IGF-1 el más asociado con esta regulación.

La secreción espontánea de GH es pulsátil. Los intervalos entre los pulsos varían según las especies y son aproximadamente de 2 horas en humanos. El patrón secretorio es sexualmente dimórfico; los machos exhiben pulsos mayores. Este patrón es influenciado por los esteroides sexuales, los andrógenos regulan la amplitud del pulso, mientras que los estrógenos regulan la secreción basal. A pesar de que estas hormonas esteroides pueden afectar la expresión del gen de la GH, sus efectos sobre el ritmo ultradiano indican que tiene influencia sobre la secreción de GHRH y/o de somatostatina. En humanos un pico en la liberación de GH se ve asociado al sueño profundo (estados III y IV), y el 70% de ésta ocurre durante la noche.

2.14.3 Transporte plasmático

Más del 50% de la GH viaja unido a una proteína fijadora de alta afinidad (GHBP). Las GHBPs son formas solubles y circulantes del dominio extracelular del receptor de GH (GHR), idénticas a la porción extracelular del receptor hepático de GH y forman un complejo con la hormona. Los factores que regulan los niveles plasmáticos de GHBPs son los estados de desarrollo y nutricional.

La GH tiene una vida media en circulación de 15 a 20 minutos tras su secreción, o tras una inyección intravenosa. Las GHBPs prolongan esta vida media presumiblemente al impedir su filtración glomerular y modular la unión a su receptor específico¹⁶².

2.14.4 Receptor de GH

El receptor de la hormona de crecimiento es una proteína transmembrana que se une a la hormona con alta afinidad y especificidad, siendo responsable de la respuesta celular a la misma. El GHR pertenece a la superfamilia de receptores de citoquinas que comprende receptores con un único dominio transmembrana, no presentan actividad enzimática intrínseca y necesitan estar asociados por su porción intracitoplasmática, conocida como Box-1, a una proteína con actividad tirosina kinasa, denominada Janus Kinase (JAK) para que ocurra la transducción de la señal intracelular. El receptor está codificado por un único gen localizado en el cromosoma 5, su transcripción y traducción resultan en una proteína de 620 aminoácidos con un peso molecular de 60 kD aproximadamente.

El GHR ha sido detectado en una gran variedad de tejidos, incluyendo hígado (siendo el tejido que mayormente lo expresa), músculo estriado, riñón, pulmón, glándula mamaria, placenta, tejido adiposo, linfocitos, hueso, cartílago, células primordiales y células del sistema nervioso central¹⁶³ (hipotálamo, hipocampo y plexo coroideo).

2.14.5 Mecanismo de Acción

El primer y crucial paso en la transducción de la señal de la GH consiste en la dimerización del receptor inducida por la unión de la hormona, por los sitios 1 y 2 específicos, a dos moléculas del GHR. Posteriormente ocurre una interacción entre las proteínas JAK-2, acopladas a la región Box-1 de cada una de las moléculas del receptor. Esta proximidad entre las JAK lleva a la fosforilación mutua de residuos tirosina localizadas en el dominio kinasa de las mismas. Una vez fosforilada, JAK-2 pasa a hacer lo propio sobre múltiples residuos tirosina presentes en el GHR, generando sitios de acoplamiento para otras moléculas señalizadoras. El GHR y la JAK-2 activan diversas vías de señalización comunes a varios receptores con actividad tirosina kinasa, cuyas moléculas mensajeras se unen a dichos sitios de tirosina fosforilada¹⁶².

Entre las vías activadas podemos citar la vía de las proteínas kinasas activadas por mitógenos, la cual es importante para los efectos metabólicos y proliferativos de la GH. Además de éstas vías mencionadas activadas a nivel de la membrana, tras unirse GH a sus receptores es internalizada y translocada a diversos compartimientos intracelulares,

incluyendo el núcleo celular, donde además, tanto cinética como inmunológicamente se ha caracterizado la presencia de receptores para la hormona, lo cual abre la posibilidad de que una vez internalizada la GH pueda ser procesada enzimáticamente a formas de menor peso molecular capaces de ejercer una acción directa a nivel intracelular.

2.14.6 Efectos de la GH

Las acciones de la GH son pleiotrópicas e involucran a múltiples órganos y sistemas fisiológicos. A continuación señalaremos sus efectos principales¹⁶⁴, induciendo de forma positiva:

- Síntesis de IGF-1
- Síntesis de IGFBP-1 y IGFBP-2
- Crecimiento longitudinal del hueso
- Proliferación de condrocitos, osteoblastos y depósito de matriz ósea
- Proliferación de osteoclastos y resorción ósea
- Síntesis de colágeno tipo I
- Crecimiento del músculo esquelético
- Crecimiento hepático
- Transformación de T4 a T3
- Lipólisis
- Cetogénesis
- Gluconeogénesis
- Síntesis proteica/recambio de proteínas
- Inmunomodulación (endócrina, autocrina y paracrina)
 - Proliferación de células B y T
 - Actividad de células NK
 - Actividad de macrófagos
 - Actividad de neutrófilos
 - Producción de inmunoglobulinas
 - Producción de citoquinas

La GH produce un incremento significativo en los niveles de IGF-1 circulante, tanto en condiciones de ayuno como de alimentación. Se ha demostrado un incremento

en la síntesis proteica muscular, pero no hepática en cerdos jóvenes en crecimiento a los que se les administró niveles fisiológicos de IGF-1. La tasa a la cual ocurre la síntesis proteica depende de la capacidad y eficiencia del proceso de traducción. Alteraciones crónicas en la síntesis proteica son resultado de un aumento en el número de ribosomas; mientras que cambios agudos en este proceso se deben a cambios en la iniciación de la traducción. El incremento en la síntesis proteica inducido por la GH en el músculo se debe a un incremento en la eficiencia traduccional. En contraste con lo último dicho, el incremento en la síntesis de proteínas hepáticas inducido por GH se debe más a un aumento en el número de ribosomas que en la eficiencia del proceso traduccional. Por lo tanto, el mecanismo por el cual la hormona de crecimiento aumente la síntesis proteica parece ser tejido específico¹⁶⁵.

La administración de GH tiene diferentes efectos neurotróficos: incremento de la proliferación de precursores neurales en respuesta al daño neurológico e incremento de su supervivencia, probablemente en relación con una respuesta reparadora. A nivel cardiovascular la hormona mejora el perfil lipídico y disminuye los factores de riesgo, restaura la función endotelial, mejora la función cardíaca y potencia la revascularización en territorios isquémicos. La administración de GH no parece guardar relación con el desarrollo tumoral, a diferencia de lo que ocurre con la producida de forma autocrina.

2.15. IGF-1 (FACTOR DE CRECIMIENTO INSULINICO)

El factor de crecimiento insulínico tipo 1, también conocido como somatomedina C o IGF-1 (insulin-like growth factor-1), es una proteína que en humanos es codificada por el gen IGF1. El factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) es un péptido compuesto por 70 aminoácidos con peso molecular de 7469 Daltons, con una secuencia aminoacídica similar a la proinsulina.

La GH es el principal regulador de los niveles de IGF-1. Además de la estimulación del gen IGF1, la GH estimula la producción de la proteína fijador de IGF tipo 3 (IGFBP-3) y de la subunidad ácida lábil, ambos componentes del complejo ternario que estabiliza al IGF-1 circulante.

Existe un circuito de tipo feed-back entre GH/IGF-1. La elevación de IGF-1 circulante determina una inhibición de la secreción de GH, por estimulación de la

secreción de somastostatina hipotalámica y posiblemente también pueda tener una acción inhibitoria sobre GHRH o incluso directa sobre las células somatotropas¹⁶¹.

Se piensa que el factor de crecimiento insulínico 2 (IGF-2) es un factor de crecimiento primario requerido para el desarrollo temprano, mientras que la expresión de IGF-1 es necesario para lograr el máximo crecimiento. Estudios de bloqueo de genes en ratones han confirmado lo anterior, aunque es probable que otros animales regulen la expresión de estos genes de manera distinta. Si bien el IGF-2 podría tener acciones principalmente fetales, también es esencial para el desarrollo y funcionamiento de órganos como el cerebro, el hígado y el riñón.

2.15.1 Síntesis y circulación

El IGF-1 es una proteína liberada por muchos tejidos y afecta prácticamente a casi todas las células del cuerpo. El principal órgano sintetizador del IGF-1 es el hígado, aunque también se produce a nivel local en la placenta, el corazón, el pulmón, el riñón, el páncreas, el bazo, el intestino delgado, los testículos, los ovarios, el intestino grueso, el cerebro, la médula ósea y la hipófisis. La producción es estimulada por la GH y puede ser retrasada por la desnutrición, la falta de sensibilidad a la hormona del crecimiento, la falta de receptores de hormona del crecimiento, o fallos en la ruta de señalización post-receptores (segundo mensajero) de GH.

Aproximadamente el 98% del IGF-1 siempre está unido a una de 6 proteínas fijadoras (IGF-BP). El IGFBP3, la proteína más abundante, representa el 80% de todas las uniones del IGF. El IGF-1 se une al IGFBP-3 en una proporción molar 1:1. Esta proteína forma un complejo ternario de 140.000 daltons con el IGF-1 y con una subunidad ácida lábil¹⁶².

2.15.2 Receptores

El IGF-1 se une a al menos a dos receptores de la membrana celular: el receptor de IGF-1 (IGF1R), y el receptor de insulina. El IGF-1 tiene una alta afinidad por el receptor de IGF-1, y una baja afinidad por el receptor de insulina. Estos receptores son tirosina quinasa (señalizan causando la adición de una molécula de fosfato en ciertas tirosinas). El IGF-1 activa el receptor insulínico aproximadamente a una potencia 1/10 veces que la insulina. El IGF-1 es producido durante toda la vida. Los mayores niveles

se producen durante el crecimiento puberal, los menores en la infancia y la vejez. Otras IGF-BPs son inhibitorias. Por ejemplo, ambas IGFBP-2 y IGFBP-5 se unen al IGF-1 con una afinidad mayor que la que une al IGF-1 con su receptor. Por lo tanto, si se incrementan los niveles séricos de estas dos IGF-BPs resultaría en una disminución en la actividad del IGF-1.

El receptor de IGF-2 se une exclusivamente al IGF-2 y actúa como un "receptor de eliminación". No activa ninguna ruta de señalización intracelular, funcionando sólo como un agente de secuestro y previniendo la señalización del IGF-2¹⁶¹.

2.15.3 Mecanismo de acción

El IGF-1 es un mediador principal de los efectos de la hormona del crecimiento GH. El IGF-1 acelera el crecimiento del cuerpo de forma sistémica; tiene efectos promotores del crecimiento en casi todas las células del cuerpo, especialmente el músculo esquelético, cartílago, hueso, hígado, nervios, piel, células hematopoyéticas y pulmón. Además de los efectos similares a la insulina, el IGF-1 también puede regular el desarrollo y crecimiento celular, especialmente en las células nerviosas, como también la síntesis de DNA celular.

2.15.4 IGF-1 en la regeneración nerviosa

El desarrollo científico ha concedido un papel no descubierto previamente a los factores de crecimiento insulínicos en la regeneración del nervio periférico. Las observaciones previas indicaban cómo la reparación nerviosa se veía estimulada por factores solubles liberados desde los nervios degenerados y los órganos diana denervados. El descubrimiento del NGF, y la formulación de la teoría neurotrófica, refuerzan la creencia de que la difusión de factores solubles desde los tejidos que pierden la inervación concede a éstos un papel como factores neurotróficos.

La infusión local de IGF-I ha demostrado aumentar la distancia de la regeneración de los axones sensitivos en nervios ciáticos de rata lesionados^{151,166}. Se ha objetivado que la infusión de IGF-II podría aumentar la distancia de la regeneración axonal motora en nervios ciáticos. Un suero anti-IGF, que reconoce tanto el IGF-1 e IGF-2, provocó una disminución sostenida de la tasa de regeneración de los axones sensoriales, lo que demuestra que la actividad de IGF endógeno en los nervios se

requiere constantemente para mantener la tasa de regeneración espontánea. Los autores especulan que las altas concentraciones de IGF dentro de los nervios lesionados pueden estimular la germinación axonal y garantizar la ramificación durante la regeneración. El IGF-1 tiene un papel importante en el desarrollo, supervivencia y regeneración neuronal¹⁶⁷. La presencia de IGF-1 aumentada en la zona lesionada del nervio, parece ubicarse en las células de Schwann. No está aclarado aún si el IGF actúa directamente sobre los axones, o indirectamente a través de las células de Schwann y otras células, durante el proceso de regeneración del nervio periférico¹⁶⁸. La infusión de IGF puede aumentar la incorporación de timidina en las células de Schwann. Sin embargo, la presencia de células de Schwann no es imprescindible para la estimulación del IGF sobre los axones en crecimiento, y los receptores para IGF están localizados en los puntos de crecimiento y a lo largo del eje de los axones¹⁵¹. La posterior regulación a la baja de los contenidos de IGF puede permitir la retracción de la proyección incorrecta de las ramas colaterales regeneradas¹⁶⁹.

La hipótesis de que los IGF juegan un papel en el circuito de reparación neural, recibió un importante apoyo cuando se demostró la expresión temporal del gen del IGF-2 en el músculo durante el desarrollo de la unión neuromuscular. Se postula que el aumento prenatal del mRNA del IGF-2 contribuye a la acumulación de sinapsis polineuronales, las cuales se desarrollaron a partir del nacimiento. La expresión de los genes del IGF-1 y del IGF-2 aumenta en los músculos de las ratas adultas después de la denervación. El contenido de mRNA de IGF vuelve a niveles basales si la regeneración de las sinapsis funcionales se completa después de la lesión nerviosa, permaneciendo elevado si la reparación no se logra. Estas observaciones muestran que la expresión del gen de IGF está por debajo del feedback de inhibición en el músculo adulto, y que el aumento en el contenido del mRNA se correlaciona con un cambio en el estadio biomecánico del músculo tras la denervación¹⁷⁰.

El IGF-1 es una molécula miogénica potente, ya que aumenta el diámetro de la fibra muscular, disminuye la longitud de la placa motora y aumenta el porcentaje de placas motoras con unión axonal¹⁷¹.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

El objetivo de la reparación de un nervio periférico lesionado es la recuperación funcional del mismo, para ello es necesaria una apropiada regeneración de las neuronas supervivientes. En este proceso hace falta: la elongación de un número adecuado de axones, la correcta mielinización de los mismos, la apropiada maduración del nervio regenerado y el mantenimiento funcional adecuado del órgano diana.

La reparación quirúrgica es la intervención terapéutica con mayor impacto pronóstico al restaurar la continuidad nerviosa y minimizar la distorsión direccional de los axones regenerados. A pesar de la mejoría en las técnicas microquirúrgicas y rehabilitadoras, los resultados tras una lesión nerviosa siguen siendo poco satisfactorios, debido probablemente a que intervienen una serie de factores complejos para la recuperación funcional del nervio.

Diversas propuestas han surgido para intentar mejorar la regeneración del nervio periférico lesionado, estas incluyen: trasplante de células madre, administración de factores inmunomoduladores, factores fibrinolíticos y factores neurotróficos^{154,160,172}.

Experimentalmente, se usa ampliamente el modelo de compresión nerviosa, sin embargo deja las vainas endoneurales y el componente conectivo interfibrilar intacto. Esto condiciona una situación más favorable que muchos de los casos clínicos reales, donde el nervio es seccionado. Cuando el nervio se secciona, los axones pueden tener problemas de crecimiento direccional, condicionando un pobre resultado funcional final¹⁵⁷.

El mecanismo por el cual la GH ejerce su actividad biológica no está aclarado, puede actuar de forma directa o bien puede actuar indirectamente mediante la producción local de factores, tales como el IGF-1 o el IGF-2. Estos factores son capaces de actuar de forma endocrina, autocrina o paracrina¹⁶¹.

La GH tiene acción en la maduración cerebral, funciones cognitivas y mielinización del sistema nervioso central¹⁷³. Por otro lado, el IGF-1 tiene un papel importante en el desarrollo, supervivencia y regeneración neuronal. Se ha demostrado que el IGF-1 es secretado por las células de Schwann de manera autocrina tras una lesión nerviosa. In vitro, esta proteína actúa en la proliferación, movilización, mielinización y en la interacción entre la célula de Schwann y el axón¹⁶⁸.

Dado que la GH es uno de los mayores reguladores de los niveles de IGF-1, es interesante evaluar el posible efecto que puede tener la administración sistémica de GH en la regeneración de un nervio periférico lesionado.

HIPÓTESIS

La hipótesis del trabajo es demostrar que existen diferencias en la reparación de un defecto crítico provocado en un nervio periférico (nervio cubital de la rata), cuando se administra hormona de crecimiento recombinante humana, comparándolo con la reparación del mismo defecto crítico nervioso sin la acción de la hormona.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar la regeneración del nervio periférico lesionado (nervio cubital), con o sin la administración de Somatropina (hormona de crecimiento recombinante humana). Se investiga el papel de la hormona de crecimiento humana como promotor de la regeneración nerviosa.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar el modelo de lesión de nervio cubital en rata como modelo para evaluar la lesión y regeneración de un nervio periférico.
- Valorar funcionalmente el nervio lesionado mediante estudio neurofisiológico.
- Realizar un estudio histológico cualitativo del nervio regenerado.
- Discutir la viabilidad de la administración de hormona de crecimiento para mejorar la regeneración de un nervio periférico lesionado en la práctica clínica en humanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. TIPO DE ENSAYO

Se trata de un Ensayo preclínico Controlado Aleatorizado.

5.2. ELECCIÓN DEL ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN

En el estudio se emplearon ratas macho de la raza Wistar, de 12-16 semanas de vida en el momento del inicio de la experimentación. Todos los animales proceden de la cría propia del animalario del Departamento de Cirugía Experimental del Hospital Universitario La Paz de Madrid, número de registro (Nº 2807900094). Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité Ético de Bienestar Animal del centro.

5.3. ESTABULARIO Y CONDICIONES DE MANTENIMIENTO

Se han utilizado en todos los casos jaulas individuales de Makrolon®, con techo de reja metálica que incluyen un compartimento donde se coloca la comida y el biberón de agua. La alimentación que recibieron fue dieta de mantenimiento SAFE (Pienso A04). Los animales se alojaron en una habitación con un fotoperiodo artificial de 12/12 horas (8:00 am hasta 08:00 pm). La temperatura de la habitación se mantuvo constante a 23°C y la humedad relativa al 47%.

Todos los animales se mantuvieron, manipularon y sacrificaron según las líneas establecidas en la directiva del Parlamento Europeo y del Consejo de las Comunidades Europeas (63/2010/UE), y de la legislación española (Ley 32/2007, RD 53/2013) vigentes para el uso y cuidado de animales de laboratorio. Normativas básicas aplicables para la protección de animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia.

5.4. RECURSOS MATERIALES/INSTALACIONES

5.4.1 Quirófano experimental

- Mesa quirúrgica.
- Lámpara móvil.
- Campana de anestesia de gas para pequeños animales.
- Microscopio quirúrgico.

- Aire acondicionado.
- Máquina rasuradora.
- Báscula.

5.4.2 Material quirúrgico

- Instrumental macroquirúrgico

Se ha utilizado material macroquirúrgico durante la disección de la piel y el músculo hasta llegar al paquete vasculonervioso de la parte proximal del miembro superior de la rata, donde se encuentra el nervio cubital. El conjunto utilizado se compone de:

- Mango de bisturí metálico de diversos tamaños.
- Hojas de bisturí de diferentes numeraciones.
- Porta-agujas de Mayo.
- Tijera quirúrgica de Mayo recta.
- Pinza de disección de Adson con y sin dientes.
- Pinzas hemostáticas finas tipo mosquito curvas.
- Separadores con forma de garfio.

- Material de microcirugía

- Medios de magnificación: Se ha utilizado como medios de magnificación quirúrgica un microscopio Leica.
- Se ha utilizado instrumental microquirúrgico, compuesto de:
 - Porta-agujas de Barraquer curvo.
 - Tijeras recta y puntiaguda.
 - Pinzas rectas y curvas tipo relojero (Figura 18).
- Se han utilizado varios tipos de sutura:
 - Prolene® de 8-0.
 - Vicryl® 2-0.
 - Seda trenzada 3-0.



Figura 18. Imagen de material macro-microquirúrgico y microscopio utilizado durante el estudio.

5.5 HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA (GENOTONORM®)

GENOTONORM® pertenece a un tipo de medicamentos denominados hormonas de crecimiento. Contiene somatropina, un compuesto similar a la hormona de crecimiento humana natural

- Grupo farmacoterapéutico: Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos.
- Código ATC: H01A C01.

5.5.1 Composición cualitativa y cuantitativa

Somatropina es una hormona de crecimiento recombinante humana obtenida por tecnología del ADN recombinante en *E. coli*.

Después de la reconstitución, el vial contiene 5,3 mg de somatropina en 1 ml (Figura 19).



Figura 19. Somatropina utilizada en el estudio.

5.5.2 Absorción

La biodisponibilidad de GENOTONORM® administrado subcutáneamente es de aproximadamente un 80% tanto en sujetos sanos como en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento. Una dosis subcutánea de 0,035 mg/kg de GENOTONORM® origina unos valores plasmáticos de C_{max} y t_{max} en el rango de 13-35 ng/ml y 3-6 horas respectivamente.

5.5.3 Eliminación

La vida media de GENOTONORM® después de administración intravenosa en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento es de alrededor de 0,4 horas. Sin embargo, después de administración subcutánea, se alcanzan semividas de 2-3 horas. La diferencia observada es probablemente debida a la absorción más lenta en el lugar de la inyección subcutánea.

5.5.4 Grupos de población

La biodisponibilidad absoluta de GENOTONORM® parece ser similar tanto en hombres como en mujeres tras administración subcutánea.

5.5.5 Posología

La dosis normal es:

- En niños: Oscila entre 0,025 y 0,035 mg/kg de peso corporal al día.
- En adultos: La dosis recomendada para reanudar el tratamiento en aquellos pacientes que hayan de seguir con hormona de crecimiento tras deficiencia de la misma en la infancia es de 0,2-0,5 mg al día. La dosis se irá ajustando en

función de las necesidades de cada paciente. Si la deficiencia de hormona de crecimiento se inicia durante la edad adulta, debe iniciarse con 0,15-0,3 mg al día.

5.6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se estudiaron 32 nervios cubitales de 17 ratas macho Wistar (12-16 semanas de edad). A 15 de ellas se les realizó una sección del nervio cubital de forma bilateral y a 2 de ellas una sección unilateral del mismo. Las ratas fueron distribuidas aleatoriamente para recibir Somatropina (hormona de crecimiento recombinante humana, GENOTONORM 5,3 mg) o no recibir nada. Resultando: 18 nervios que recibieron la hormona y 14 nervios que no se les administró la hormona.

La administración de la hormona fue por vía subcutánea en la parte inferior del dorso de la rata. Se administró una vez al día durante 8 semanas ininterrumpidamente, desde el primer día de la intervención quirúrgica. La dosis utilizada fue 0,1 mg/kg peso/día de Somatropina.

Todas las ratas fueron observadas con el mismo protocolo durante 8 semanas, realizando estudio neurofisiológico cada 1-2 semanas. Entre la primera y segunda semana postoperatoria, se realizaron algunas determinaciones aleatorias en algunos ratas del grupo con hormona y en algunas ratas del grupo sin hormona, con doble finalidad: familiarizarse con el método de registro neurofisiológico, y de esta manera hacerlo de la forma más adecuada posible a partir de la determinación realizada en todos los individuos de ambos grupos desde la 3^a-4^a semana; y en segundo lugar obtener información orientativa del tiempo de reinervación. Al final del periodo de observación todas las ratas fueron sacrificadas para realizar el estudio histológico del nervio cubital regenerado.

5.6.1 Procedimiento quirúrgico

Cada animal fue anestesiado con isoflurano (2% vol-4% vol). Se colocaba a la rata en decúbito supino, con las 4 extremidades y la cabeza fijada con esparadrapo. Se realizó una incisión en la parte proximal de la cara medial de la extremidad superior (15 bilateralmente y 2 unilateralmente). Haciendo uso de técnicas microquirúrgicas y en

condiciones asépticas, se realizaba disección hasta exponer el paquete vasculonervioso. Posteriormente se separaba el nervio cubital del resto de nervios y vasos. Una vez individualizado el nervio cubital, se practicaba una sección completa en la parte medial del mismo. Más tarde se suturaba, con hilo de Prolene 8-0, el epineuro del extremo proximal y distal del nervio seccionado a un tubo de policloruro de vinilo (PVC) (Venofix safety®). Este tubo medía 9 milímetros de longitud (el tubo se preparaba previamente con visión microscópica). La unión de los dos cabos del nervio al tubo condicionaba una distancia de 5 milímetros entre ambos extremos (Figura 20). Una vez realizado el procedimiento, se realizaba cierre por planos con sutura absorbible, Vycril de 3-0, y con sutura no absorbible, seda de 2-0. Si se iba a realizar el procedimiento bilateralmente, se repetía la intervención en la extremidad contralateral manteniendo anestesiada a la rata.

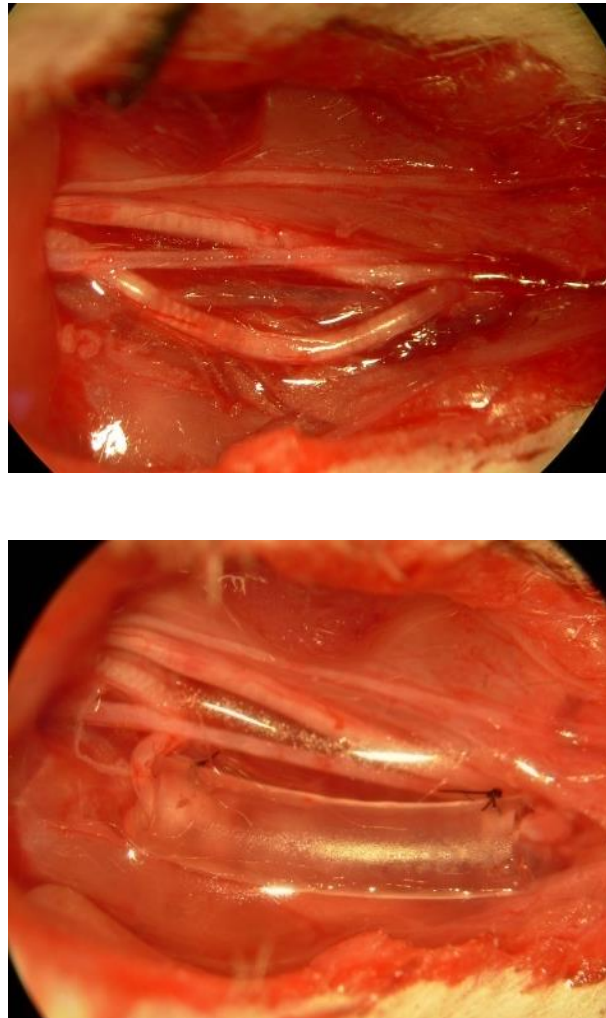


Figura 20. La imagen superior muestra la disección del paquete vasculo nervioso a nivel de la parte proximal de la extremidad superior en la rata. La imagen inferior muestra el nervio cubital seccionado y unido al tubo de PVC.

5.6.2 Estudio neurofisiológico

Se realizó electroneurografía de los nervios cubital y mediano de forma bilateral con un electromiógrafo MEDELEC Synergy® de dos canales (Figura 21).



Figura 21. Electromiógrafo utilizado durante el estudio.

El registro se llevó a cabo con electrodos subdérmicos en las eminencias de la palma de la mano. Los electrodos activos se situaron en los la base del dedo I (mediano) y del dedo IV (cubital), y los electrodos de referencia a la altura de la primera falange del dedo correspondiente (Figura 22).

El estímulo se realizó con electrodos subdérmicos situados en la cara medial del brazo, el activo cerca de la axila, y el referencial 1,5 cm proximal a éste. Se situó un electrodo subdérmico de tierra próximo a los electrodos de estímulo y registro.

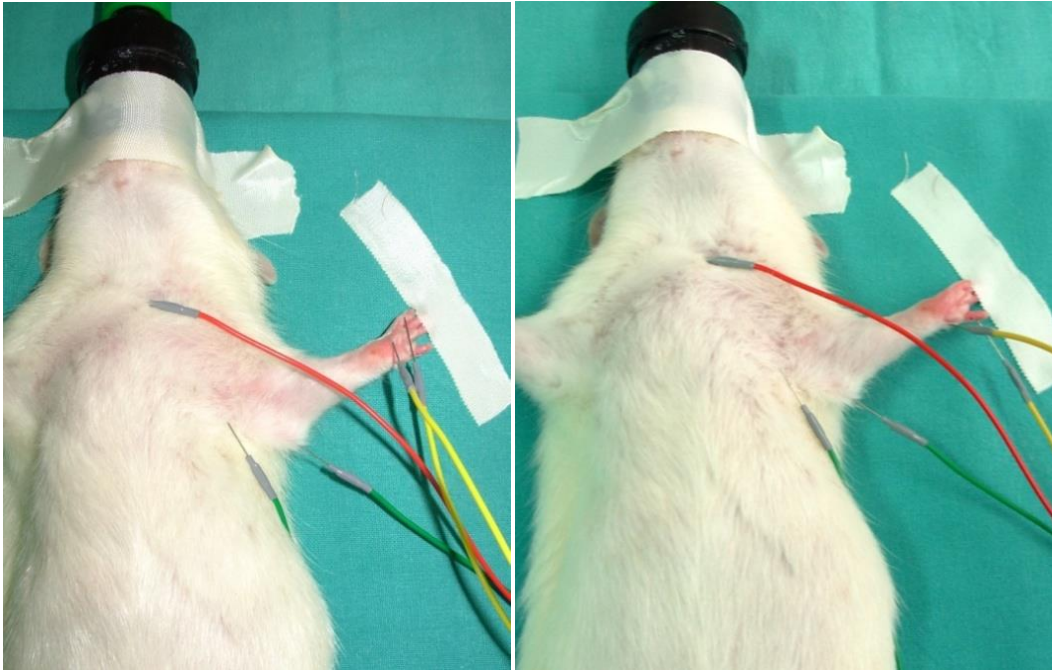


Figura 22. Registro de ENG del nervio mediano (imagen izquierda), y nervio cubital (imagen derecha).

El estímulo consistió en pulsos de onda cuadrada de corriente continua, con una frecuencia de 0,5 Hz, duración de 0,5 ms e intensidad supramáxima. El registro se realizó con una ganancia de 2 a 10 mV y barrido de 10 a 30 ms. La banda de paso era de 10 Hz a 10 kHz.

Los parámetros analizados fueron amplitud del potencial motor (pico a pico entre las deflexiones máximas positiva y negativa) y latencia del potencial (desde el artefacto de estímulo hasta la primera deflexión de la línea de base). Se midió la distancia entre el cátodo y el electrodo activo de registro, y se calculó la velocidad de conducción (distancia/latencia del potencial) para evitar el efecto de la longitud de la extremidad sobre la latencia.

En todos los individuos analizados se llevó a cabo el siguiente protocolo:

- Se realizó estudio electroneurográfico preoperatorio del territorio del nervio cubital en la extremidad superior intervenida.
- Se realizó estudio electroneurográfico preoperatorio del territorio del nervio mediano en la misma extremidad superior intervenida, para usarlo como valor de referencia de control de nervio no seccionado quirúrgicamente.

- En la misma rata estudiada preoperatoriamente, se completó el estudio con análisis electroneurográfico del nervio cubital y del nervio mediano, de la extremidad superior intervenida: entre la primera y segunda semana, entre la tercera y cuarta, quinta y sexta, y séptima y octava semana tras la intervención quirúrgica.

La evaluación e interpretación de los resultados obtenidos durante el estudio fue realizada por un solo neurofisiólogo, que no tuvo información acerca del grupo al que pertenecía cada animal.

5.6.3 Estudio histológico

Las ratas, tras las 8 semanas de observación, fueron sacrificadas mediante inyección intracardiaca de cloruro potásico (1 mililitro). Se llevaba a cabo de nuevo una disección para exponer el nervio cubital que había regenerado a través del tubo de PVC, y se procedía a la extracción del mismo, previo corte y retirada del tubo (Figura 23).

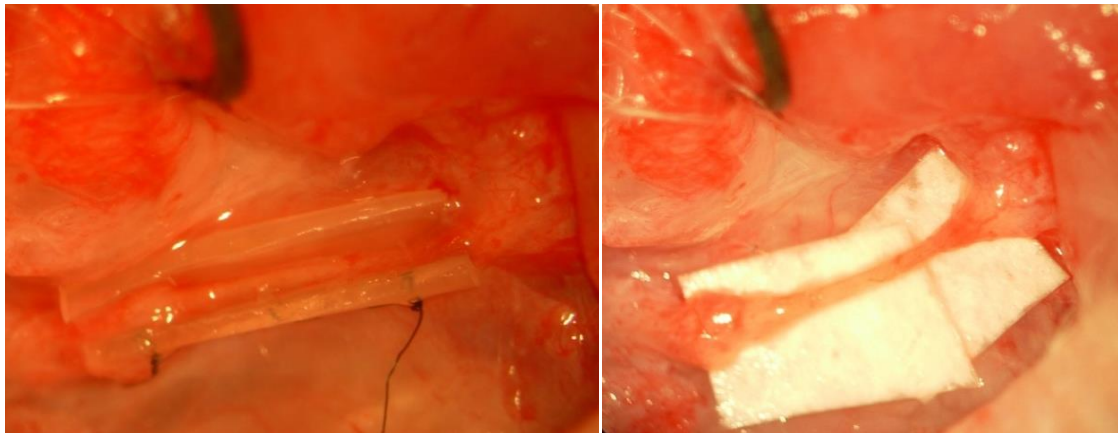


Figura 23. Imagen del cubital nervio regenerado a las 8 semanas de la sección quirúrgica.

Los nervios eran fijados en formaldehído, para ser trasladados al servicio de anatomía patológica. A continuación fueron incluidos y procesados en parafina, debido al espesor tan bajo del nervio regenerado, para posteriormente realizar cortes en sentido longitudinal. La tinción utilizada fue Hematoxilina-Eosina, así como la técnica de histoquímica de tricrómico de Masson para valorar el grado de fibrosis.

El informe histopatológico de las muestras obtenidas durante el estudio, fue llevado a cabo por un solo patólogo que no tuvo información acerca del grupo al que pertenecía cada nervio estudiado.

5.6.4 Estudio estadístico

Todos los datos se analizaron con el programa SAS 9.3 (SAS institute). Usando el Modelo Lineal Generalizado, con función de enlace identidad y matriz de correlación no estructurada, y empleando también el método GEE (Generalized Estimating Equation) para la estimación de los parámetros. El nivel de significación estadística considerado fue de $P < 0,05$.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 EFECTOS CLÍNICOS DE LA SECCIÓN DEL NERVIO CUBITAL

De las 17 ratas que fueron intervenidas inicialmente, todas pudieron ser observadas durante las 8 semanas previstas. Ninguna de las ratas estudiadas falleció durante el periodo de observación, ni presentó infección de la herida quirúrgica, ni signos de automutilación en ninguna de las extremidades intervenida.

6.2 ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO

Puesto que el estudio neurofisiológico se realizó preoperatoriamente, éste se empleó como valor de referencia para el resultado postoperatorio.

NERVIO CUBITAL

Velocidad de conducción. Durante el periodo de observación, en el grupo que recibió GH, se registró un incremento medio gradual de 3,05 m/s desde la 3ª-4ª semana hasta la 8ª semana. Sin embargo, en el grupo control, a partir de la 5ª-6ª semana se produjo una leve disminución (Tabla 5).

Velocidad conducción (m/s)

	<i>Pre</i>	<i>1-2s</i>	<i>3-4s</i>	<i>5-6s</i>	<i>7-8s</i>
GH (18)	25,2±8,4	14,7±1,7	21,2±4,2	24,2±7,7*	27,3±8,8*
No GH (14)	27,9±5,2	19,9±4,3*	19,6±7,1	21,2±2,8	20,7±2,8

Tabla 5. **Nervio cubital.** *Pre:* valor preoperatorio; *1-2s:* valor entre la 1ª y 2ª semana tras la intervención; *3-4s:* valor entre la 3ª y 4ª semana tras la intervención; *5-6s:* valor entre la 5ª y 6ª semana tras la intervención; *7-8s:* valor entre la 7ª y 8ª semana tras la intervención. (*: p<0,05).

Comparando con el valor preoperatorio, en el grupo con hormona, el resultado final que se obtiene al final de la observación, no sólo iguala si no supera el valor de referencia preoperatorio, alcanzando un 108% de la velocidad de conducción preoperatoria. En el grupo sin hormona, se alcanza un 74% de la velocidad de conducción preoperatoria.

Al realizar el análisis estadístico, se objetivó que existía diferencia significativa entre los dos grupos en la 1ª-2ª semana a favor del grupo que no recibió hormona. Y encontramos que existía diferencia significativa entre los dos grupos a partir de la 5ª semana, a favor del grupo que recibió hormona. Este hecho queda reflejado en la siguiente tabla y gráfica (Tabla 6, Figura 24).

Analysis Of GEE Parameter Estimates							
Empirical Standard Error Estimates							
Parameter		Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z	Pr > Z
Intercept		28.7832	1.5273	25.7896	31.7767	18.85	<.0001
grupo*tiempo	1 5	10.2457	3.0299	4.3072	16.1842	3.38	0.0007
grupo*tiempo	1 4	5.2377	2.2520	0.8239	9.6515	2.33	0.0200
grupo*tiempo	1 3	1.7272	5.0899	-8.2488	11.7033	0.34	0.7343
grupo*tiempo	1 2	18.8938	3.0412	12.9332	24.8545	6.21	<.0001

Tabla 6. Análisis estadístico de la diferencia entre grupos en la **velocidad de conducción del nervio cubital**.

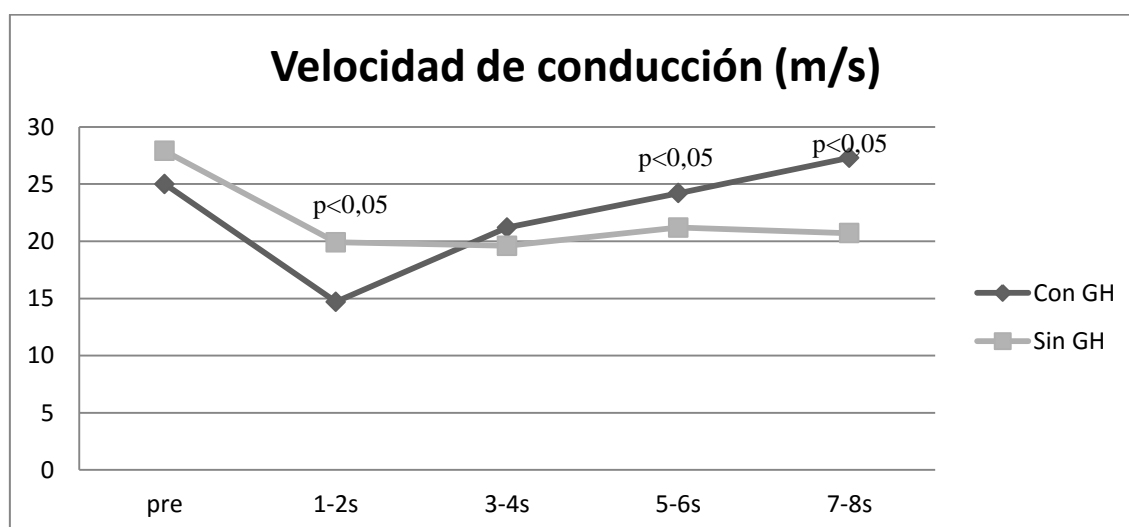


Figura 24. **Nervio cubital**. Gráfica que muestra la recuperación de la **velocidad de conducción** del nervio lesionado en los dos grupos estudiados.

Amplitud del potencial motor. Durante el periodo de observación, en el grupo que recibió GH, se registró un incremento medio gradual de 0,7 mV en cada intervalo de evaluación hasta la 8ª semana. Sin embargo, a partir de la 5ª-6ª semana no se produjo ningún incremento en el grupo que no se le administró hormona (Tabla 7).

Amplitud (mV)

	<i>Pre</i>	<i>1-2s</i>	<i>3-4s</i>	<i>5-6s</i>	<i>7-8s</i>
GH (18)	10,5±6	0,4±0,8	2,7±1,8	3,9±1,9	4,8±1,9
No GH (14)	9,6±4,8	2,6±0,7*	2,7±0,9	3,2±2,1	3,2±0,7

Tabla 7. **Nervio cubital.** *Pre:* valor preoperatorio; *1-2s:* valor entre la 1ª y 2ª semana tras la intervención; *3-4s:* valor entre la 3ª y 4ª semana tras la intervención; *5-6s:* valor entre la 5ª y 6ª semana tras la intervención; *7-8s:* valor entre la 7ª y 8ª semana tras la intervención. (*: $p<0,05$).

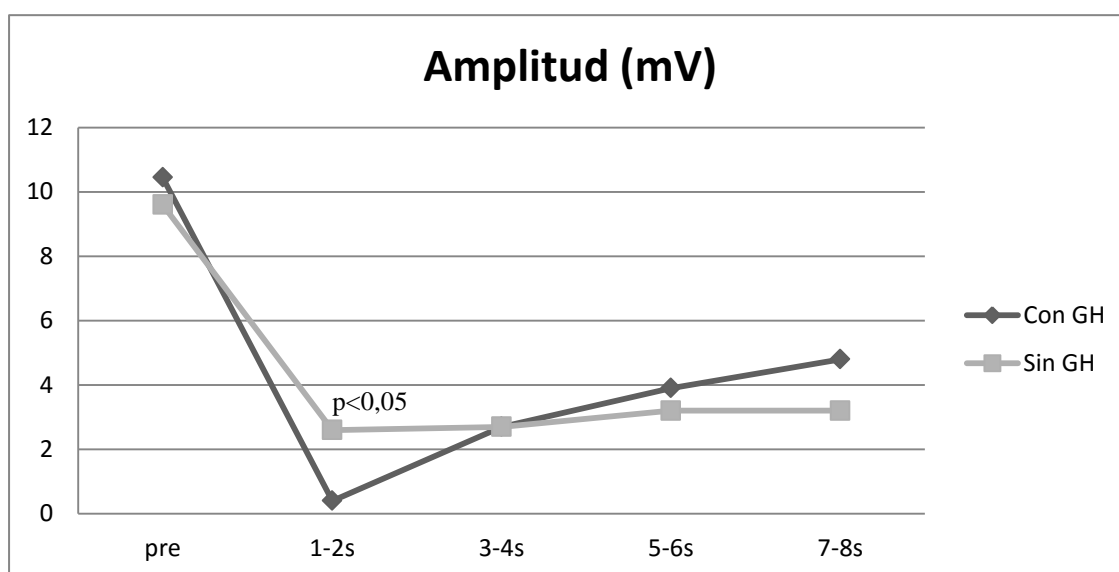
Comparando con el valor preoperatorio, en el grupo con hormona, el resultado final que se obtiene al final de la observación, se alcanza un 46% de la amplitud preoperatoria. En el grupo sin hormona, se alcanza un 33% de la amplitud preoperatoria.

Se objetivó que existía diferencia significativa entre los dos grupos en la 1ª-2ª semana a favor del grupo que no recibió hormona. Sin embargo esta diferencia no se mantuvo durante el tiempo de observación posterior, donde si se objetivó un incremento paulatino en el grupo que recibió hormona. Este hallazgo se refleja en la siguiente tabla y gráfica (Tabla 8, Figura 25).

Analysis Of GEE Parameter Estimates

Empirical Standard Error Estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	95% Limits	Confidence	Z	Pr > Z
Intercept	10.0264	1.3224	7.4346	12.6182	7.58	<.0001
grupo*tiempo 1 5	0.6650	2.4773	-4.1905	5.5204	0.27	0.7884
grupo*tiempo 1 4	0.2677	2.4908	-4.6142	5.1496	0.11	0.9144
grupo*tiempo 1 3	2.6755	4.3328	-5.8166	11.1676	0.62	0.5369
grupo*tiempo 1 2	-9.6723	4.0065	-17.5249	-1.8198	-2.41	0.0158

Tabla 8. Análisis estadístico de la diferencia entre grupos en la **amplitud del nervio cubital**.Figura 25. **Nervio cubital**. Gráfica que muestra la recuperación de la **amplitud potencial motor** del nervio lesionado en los dos grupos estudiados.

NERVIO MEDIANO

Como se indicó anteriormente, el nervio mediano de la misma extremidad donde fue seccionado el nervio cubital fue utilizado como control no operado. Los resultados obtenidos fueron los siguientes (Tabla 9 y 10, Figura 26 y 27):

Velocidad conducción (m/s)

	<i>Pre</i>	<i>1-2s</i>	<i>3-4s</i>	<i>5-6s</i>	<i>7-8s</i>
GH (18)	27,1±3,2	29,8±1,6	30,1±7,4	31,7±8,6	36,3*±9,9
No GH (14)	30,1±4,9	28,4±5,2	28,3±5,9	30,8±6,1	30,8±7,4

Tabla 9. Nervio mediano. *Pre*: valor preoperatorio; *1-2s*: valor entre la 1ª y 2ª semana tras la intervención; *3-4s*: valor entre la 3ª y 4ª semana tras la intervención; *5-6s*: valor entre la 5ª y 6ª semana tras la intervención; *7-8s*: valor entre la 7ª y 8ª semana tras la intervención. (*: $p<0,05$).

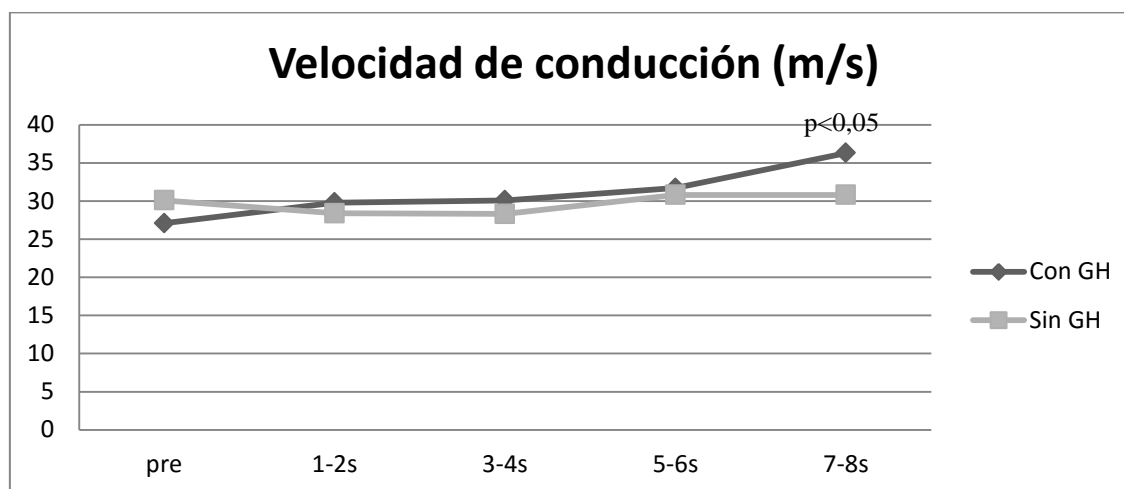


Figura 26. Nervio mediano. Gráfica que muestra la **velocidad de conducción** del nervio usado como control no operado en los dos grupos estudiados.

Amplitud (mV)

	<i>Pre</i>	<i>1-2s</i>	<i>3-4s</i>	<i>5-6s</i>	<i>7-8s</i>
GH (18)	6,3±3,5	4,7±3,2	5,3*±4,3	5,9±1,9	5,9±2,1
No GH (14)	9,5±2,8	4,4±2,5	4,8±1,7	6,1±1,7	6,1±2,9

Tabla 10. **Nervio mediano**. *Pre*: valor preoperatorio; *1-2s*: valor entre la 1ª y 2ª semana tras la intervención; *3-4s*: valor entre la 3ª y 4ª semana tras la intervención; *5-6s*: valor entre la 5ª y 6ª semana tras la intervención; *7-8s*: valor entre la 7ª y 8ª semana tras la intervención. (*: $p<0,05$).

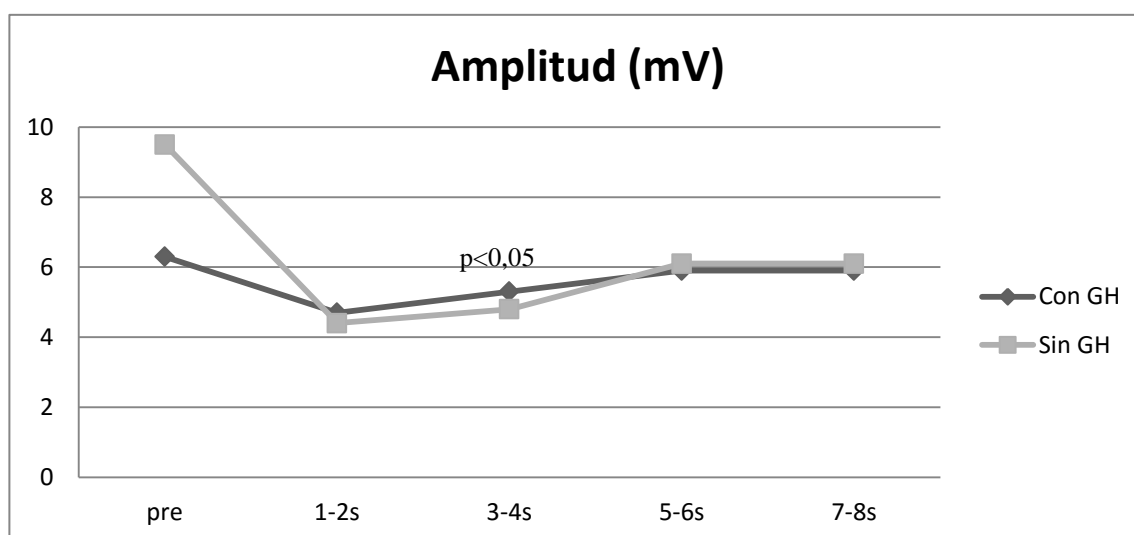


Figura 27. **Nervio mediano**. Gráfica que muestra la **amplitud del potencial motor** del nervio usado como control no operado en los dos grupos estudiados.

6.3 ESTUDIO HISTOLÓGICO

En primer lugar, se analizó cualitativamente el aspecto macroscópico de los nervios regenerados en ambos grupos, observándose un mayor espesor en el grupo de ratas a las que se les administró hormona con respecto al grupo control (Figura 28).



Figura 28. Imagen macroscópica de un nervio regenerado bajo el efecto de la GH (imagen de la izquierda) y sin el efecto de la GH (imagen de la derecha).

Cuando se analiza de forma cualitativa las muestras al microscopio óptico, se observaron fascículos nerviosos desordenados en los extremos proximales de los nervios de ambos grupos, acompañados por un grado variable de fibrosis, así como presencia de macrófagos entre las fibras nerviosas (Figura 29).

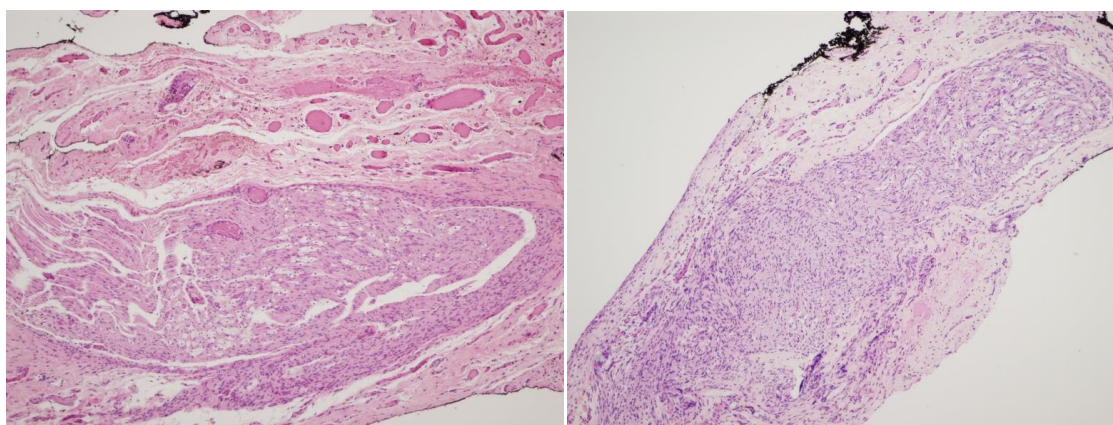


Figura 29. Extremo proximal de un nervio regenerado con hormona (imagen izquierda) y sin hormona (imagen derecha).

Las diferencias cualitativas fueron más importantes cuando se analizó la parte media y distal del nervio:

Grupo de nervios con hormona:

- Parte media: Se pudo observar una óptima arquitectura del nervio, una buena densidad de fibras nerviosas, acompañada de una aceptable mielinización con escaso tejido de granulación y fibrosis endoneural (Figura 30).

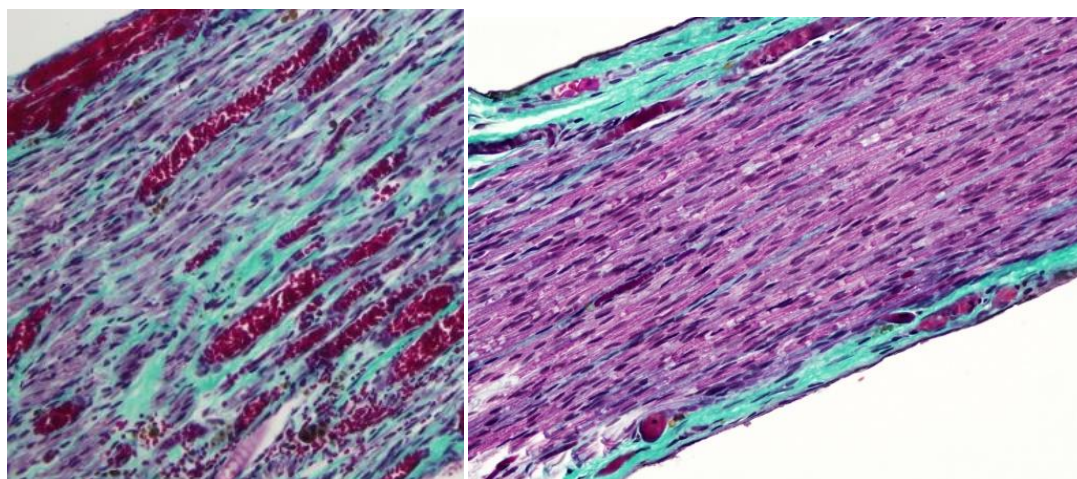


Figura 30. Imagen microscópica de la parte medial de un nervio regenerado bajo el efecto de GH.

- Parte distal: encontramos una continuación de lo hallado en la parte medial, y en algunos casos podemos ver fascículos nerviosos distales con una estructura bien conservada, similar a la que se observaría en un fascículo sano (Figura 31).

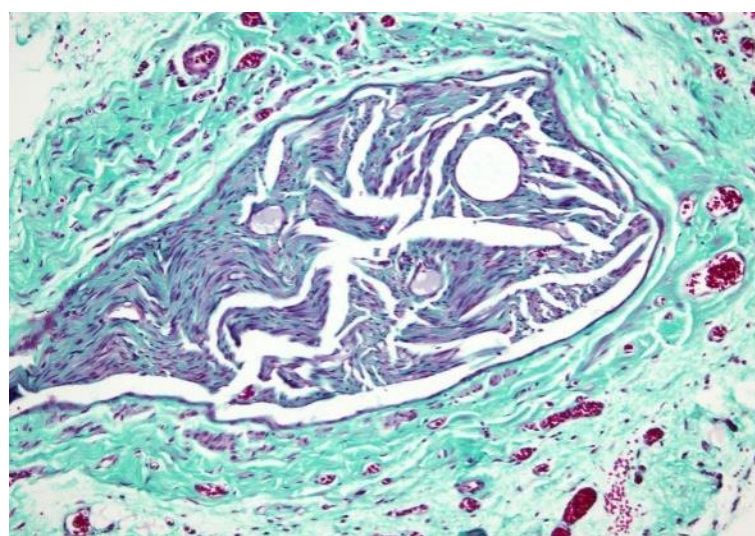


Figura 31. Imagen microscópica de la parte distal de un nervio regenerado bajo el efecto de GH.

Grupo de nervios sin hormona:

- Parte medial: Se puede observar una menor densidad de fibras nerviosas, con escasa mielinización, y abundante tejido de granulación y fibrosis endoneural (Figura 32).

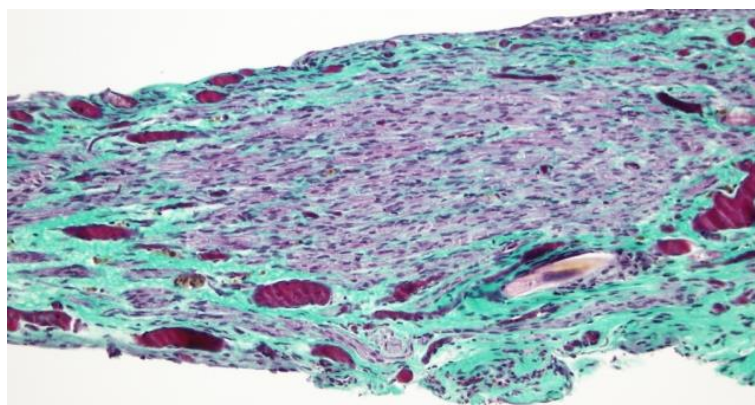


Figura 32. Imagen microscópica de la parte medial de un nervio regenerado sin el efecto de GH.

- Parte distal: se objetiva una organización peor definida que en el grupo con hormona, y una mayor grado de fibrosis entre las fibras nerviosas (Figura 33).

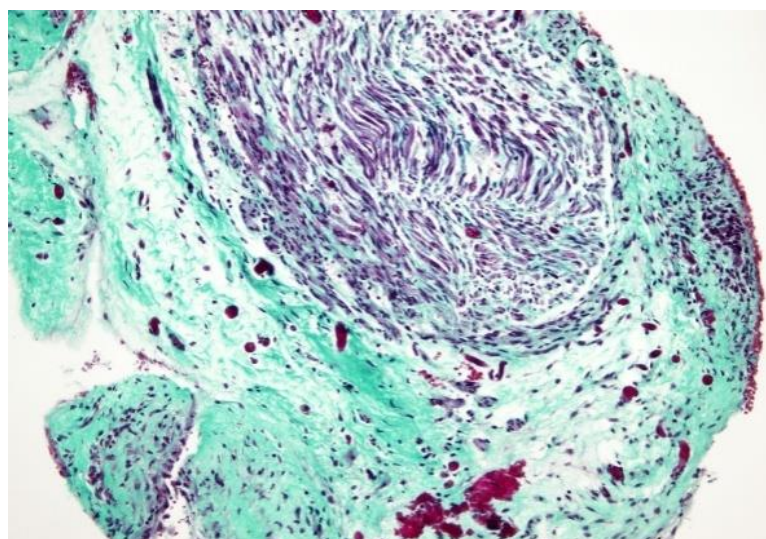


Figura 33. Imagen microscópica de la parte distal de un nervio regenerado sin el efecto de GH.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

En la literatura nos encontramos que la gran mayoría de los trabajos de investigación sobre la regeneración del nervio periférico han sido llevados a cabo con nervio ciático de rata¹⁷⁴, motivo por el que sus periodos de seguimiento son habitualmente más largos, debido a la mayor distancia que debe recorrer el nervio regenerado hasta encontrar el tejido diana¹⁷⁵.

La lesión del nervio ciático en la rata generalmente provoca autofagia, úlceras por presión, contracturas articulares, dificultad en el acicalado y signos de discomfort. Todos ellos hubiesen podido alterar los resultados del estudio, ya que para valorar el resultado funcional es necesaria la integridad de la extremidad¹⁷⁶.

La mayor parte de las LNP en el ser humano ocurren en la extremidad superior, y por esta razón, un modelo experimental de lesión de nervio en la extremidad superior de la rata puede ser de utilidad. En la extremidad superior de las ratas, la distancia que debe recorrer un nervio lesionado cuando regenera, hasta la musculatura y la piel, es corta. Tanto la piel como el músculo deberían ser reinervados rápidamente, haciendo que el tiempo requerido para realizar un análisis de recuperación funcional sea mínimo. Además, la complejidad de la inervación de la extremidad superior, con multitud de nervios y ramas ofrece un gran abanico de posibles estudios experimentales. De esta manera, se puede llevar a cabo lesiones selectivas a ramas motoras o sensitivas¹⁷⁷.

En nuestro caso también elegimos este modelo porque el aislamiento del nervio cubital del resto del paquete vasculonervioso, donde había que preservar la arteria braquial, suponía un gran entrenamiento microquirúrgico.

El modelo experimental utilizado en nuestro trabajo se basaba en crear un defecto nervioso y observar cómo se regeneraba a través de un tubo de PVC. El objetivo que se perseguía era obtener una guía de crecimiento para los axones regenerados, y al mismo tiempo conseguir una barrera contra la fibrosis de los tejidos de alrededor que interfiriese en la regeneración nerviosa. En cuanto al tubo que aislaba al nervio existen muchas publicaciones sobre el uso de sistemas artificiales que sirven de guía en la regeneración del nervio. Algunos de ellos están elaborados a base de colágeno con

buenos resultados clínicos, pero suelen ser muy débiles mecánicamente y difíciles de manejar al suturarlos, motivo por el que sólo son útiles para defectos nerviosos pequeños^{178,179}. Sin embargo, los sistemas de guía inertes estudiados en algunos trabajos obtienen pobres resultados, siendo necesario añadir sustancias que favorezcan el crecimiento nervioso¹⁸⁰. Se ha descrito el uso de factores de enriquecimiento en dichas guías que demuestran tener un factor positivo en la regeneración nerviosa, sobre todo con NGF^{181,182}.

La regeneración del nervio requiere una compleja interacción en el foco de la lesión entre las células, la matriz extracelular y los factores neurotróficos. Se cree que la producción de los factores neurotróficos por las células de Schwann en el segmento distal del nervio denervado, es crucial para el éxito de la regeneración y crecimiento del nervio periférico. Estos factores neurotróficos pueden actuar a nivel local, o bien alcanzar el núcleo neuronal por transporte axonal retrógrado donde pueden actuar de forma positiva en la inducción de señales que favorezcan la regeneración axonal. En el segmento denervado sensitivo del nervio las células de Schwann sintetizan predominantemente NGF, BDNF, IGF-1 y neurotrofina 4/5. Mientras que el GDNF y la pleiotrofina se expresan por las células de Schwann de la parte motora del nervio^{183,184}.

Desde el descubrimiento de las neurotrofinas y su capacidad para promover el crecimiento axonal, se han llevado a cabo muchos estudios para ver su papel en la reparación nerviosa. Los factores neurotróficos que se han usado para inducir la regeneración nerviosa son el GDNF, el NGF, el BDNF y la NT-3, entre otros¹⁸⁵. Sin embargo, a pesar de la amplia variedad de factores neurotróficos investigados, los efectos terapéuticos han sido poco efectivos en la mayoría de los casos. Los mayores inconvenientes de este tipo de terapia son su efecto pleiotrópico y la corta vida media, que hace difícil conseguir una buena concentración en el lugar de la lesión¹⁸⁶. Para resolver este problema, los factores neurotróficos deberían ser administrados localmente para alcanzar un efecto terapéutico adecuado con pocos efectos secundarios. A pesar de todo, la corta vida media requiere inyecciones periódicas, que lo hace difícil y que conlleva un alto coste económico. La posible sobredosificación puede ocasionar efectos deletéreos en el lugar de la lesión, llegando a formar incluso un neuroma que impida la correcta regeneración axonal¹⁸⁷. Hasta ahora, varios sistemas de administración local han sido probados en un intento de prevenir estos problemas, incluyendo el uso de

biomateriales y terapias celulares¹⁸⁸. Sin embargo, trabajos recientes han mostrado que no parecen ser muy efectivos¹⁸⁹.

Los mecanismos que regulan la regeneración de fibras nerviosas de un nervio periférico lesionado no son bien conocidos, pero es probable que las hormonas jueguen un papel importante¹⁶⁸. Los efectos de la GH son principalmente mediados por el IGF-1 local y circulante, producida sobre todo por el hígado. IGF-1 es un mitógeno potente, que estimula el crecimiento y previene la apoptosis en diferentes tejidos del organismo. Existe evidencia del efecto trófico del IGF-1 sobre las neuronas sensitivas y motoras. Muchos estudios han mostrado la importancia que el IGF-1 tiene en el desarrollo y la regeneración neuronal^{150,170}. También es conocido el efecto de la IGF-1 en la estimulación del crecimiento, regeneración y de prevención de la atrofia muscular¹⁹⁰.

Aunque tanto los axones sensitivos como los motores son capaces de regenerar y reinervar sus dianas después de la lesión del nervio periférico, la regeneración axonal es lenta, y la recuperación funcional es generalmente mala¹⁹¹. La capacidad limitada de la regeneración axonal es especialmente importante en humanos, ya que pocos conseguirán una recuperación funcional adecuada¹⁹², motivo por el que se investiga nuevas terapias para mejorar la regeneración axonal. Sin embargo a pesar del optimismo proporcionado por los recientes avances tecnológicos, los resultados clínicos y experimentales siguen siendo decepcionantes¹⁹³. De esta manera, el desarrollo de técnicas y estudios experimentales que consigan acelerar y mejorar la regeneración axonal tras una lesión nerviosa periférica continúa siendo un gran desafío biológico.

Las células de Schwann son un factor clave en el desarrollo de la regeneración nerviosa. Estas células forman un puente de unión entre el cabo proximal y distal del nervio lesionado, que favorece el crecimiento axonal, su mielinización y maduración¹⁹⁴. Aunque el efecto de la GH sobre las células de Schwann es poco conocido, nuestros resultados sugieren que la administración de GH mejora la remielinización axonal, hallazgo que es acorde con lo encontrado en la literatura¹⁵⁷.

El efecto de la GH en la regeneración del nervio periférico ha sido estudiado en modelos de aplastamiento del nervio ciático de rata, con resultados prometedores. En uno de estos trabajos, la regeneración del nervio lesionado mejoró tras la administración

de GH en ratas hipofisectomizadas¹⁹⁵. Mediante técnicas inmunohistoquímicas se ha demostrado que se deposita material tipo IGF en las células de Schwann y también los axones tras una lesión nerviosa. Los niveles en sangre de IGF-1 disminuyen cuando hay ausencia de la hipófisis, y éstos pueden ser aumentados con la administración exógena de GH¹⁹⁶. Sin embargo, no existe una correlación clara entre el grado de regeneración nerviosa y los niveles en sangre de IGF-1, ya que el aumento local de IGF-1 en el foco de la lesión puede no reflejarse en los niveles en sangre¹⁹⁵. El efecto dosis dependiente que tiene la GH para estimular la regeneración nerviosa ha sido demostrado *in vitro*¹⁹⁷, evidenciando su efecto en la génesis axonal. A pesar de lo mencionado, existe la posibilidad de un efecto positivo de la GH en la regeneración axonal de manera indirecta, aumentando la concentración de factores neurotróficos en la zona lesionada del nervio, de forma similar al efecto positivo en la producción hepática de IGF-1. En consonancia con esto, se ha objetivado que la administración local de factor de crecimiento IGF-1 estimula de forma positiva la recuperación funcional después de una sección del nervio ciático en ratas¹⁶⁹. En dicho ensayo, el IGF-1 de forma significativa aumentó el diámetro axonal, incrementó la mielinización y la actividad de las células de Schwann, sugiriendo que tanto la GH como el IGF-1 ejercen su efecto en los axones y en las células de Schwann. Además, el IGF-1 aumentó el número de axones, hallazgo que contrasta con otros trabajos donde la administración de GH incrementó el diámetro axonal y el grosor de la mielina de forma significativa, pero no el número total de axones¹⁵⁷. Estos resultados sugieren que no todas las acciones de la GH en la regeneración del nervio periférico dependen del IGF-1.

Aunque la GH no ha sido considerada clásicamente como un factor neurotrófico, los trabajos sugieren que aparte del papel conocido en el crecimiento corporal, es una hormona con efecto pleiotrópico que actúa en la homeostasis del organismo. La evidencia acumulada en la literatura muestra que los estudios llevados a cabo tanto *in vivo* como *in vitro*, indican que las células nerviosas son unos de las principales dianas fisiológicas de la GH^{198,199}. En el sistema nervioso la GH tiene un papel importante en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular²⁰⁰. En relación con lo mencionado anteriormente, la GH tiene una función muy importante en el desarrollo neurológico²⁰¹, y diferentes líneas de investigación sugieren que actúan sobre la neurorregeneración²⁰². El tratamiento con GH ha obtenido resultados positivos en

pacientes con daño cerebral (parálisis cerebral, traumatismo cráneo encefálico y tras cirugía oncológica cerebral)¹⁷³.

El tratamiento con GH tiene varias ventajas respecto al uso de otros factores neurotróficos. Primero, la GH tiene un efecto positivo cuando se administra sistémicamente, evitando las dificultades de la administración local de otras neurotrofinas estudiadas¹⁸⁶. Segundo, la GH es un tratamiento relativamente barato, cuando se compara con el precio de otras neurotrofinas. Finalmente, los efectos secundarios de la GH son escasos y existe una amplia experiencia clínica en su uso^{203,204}.

En los estudios prospectivos en los que se estudia la regeneración nerviosa, se suelen utilizar análisis funcionales de las extremidades del animal de experimentación, como el “walking track test”²⁰⁵, usado para valorar la recuperación global funcional de la lesión del nervio ciático, peroneal o tibial. En nuestro trabajo, hemos realizado un análisis neurofisiológico seriado postquirúrgico, que nos da información cronológica de la respuesta al tratamiento con la GH.

El modelo de compresión nerviosa se ha usado en muchos estudios¹³¹, sin embargo mantiene la integridad de los tubos endoneurales, situación que no ocurre en muchas de las lesiones nerviosas que ocurren en la práctica clínica, donde se suele seccionar total o parcialmente el nervio. La reinervación adecuada del tejido diana tras el aplastamiento nervioso es bastante buena²⁰⁶ para los axones mielinizados, ocasionando una buena recuperación funcional, independientemente del tipo de intervención realizada. Por tanto, dado que en el modelo de aplastamiento nervioso se alcanza un resultado neurofisiológico y funcional próximo a la recuperación completa de forma espontánea, este modelo deja poco margen para objetivar el posible efecto terapéutico sobre el nervio aplastado de alguna sustancia que se quiera investigar²⁰⁷. Los modelos de sección nerviosa lesionan los tubos endoneurales así como otros componentes conectivos del nervio, de tal forma que la dirección adecuada de la regeneración axonal se ve dificultada, afectando de forma importante en el resultado funcional²⁷.

En nuestro trabajo, los resultados que encontramos en el estudio neurofisiológico nos indican que la administración de la Somatropina consigue de forma significativa mejores valores en la velocidad de conducción nerviosa respecto al grupo control, a partir de la quinta semana de seguimiento. Este hallazgo coincide con lo descrito en otro trabajo donde se investigó el efecto de la hormona de crecimiento recombinante humana en un modelo sección y sutura de nervio ciático. Dichos autores hallaron, en el grupo que recibió la hormona, una mayor velocidad de conducción al final del estudio¹⁵⁷. Otros autores han utilizado el ácido valproico para evaluar el efecto neurofisiológico de dicha molécula en la regeneración de un nervio periférico lesionado, y han obtenido un efecto significativo en la recuperación de la velocidad de conducción²⁰⁸. En nuestro estudio, en el grupo al que se le administró la hormona se produjo un incremento medio en la velocidad de conducción de 3,05 m/s cada dos semanas, desde la 3^a-4^a semana de observación hasta el final del estudio, alcanzando el 108% del valor inicial preoperatorio. En el grupo control, a partir de la quinta semana de observación, se alcanza el 74% del valor inicial de la velocidad de conducción, y no se produce ningún incremento más. Este hecho, es similar a otro trabajo llevado a cabo en ratas, donde se analizó la velocidad de conducción de un nervio ciático seccionado y suturado, y lo compararon con el nervio ciático sano contralateral durante veinte semanas, objetivando un valor final de velocidad de conducción en el nervio lesionado del 70% respecto al sano²⁰⁹.

En cuanto a la amplitud del potencial motor, el grupo al que se le administró GH, presenta un crecimiento medio gradual de 0,7 mV desde la 3^a-4^a semana, que parece continuar en la 8^a semana, cuando finaliza el tiempo de observación del presente trabajo; por lo que si hubiésemos continuado el estudio, probablemente habríamos encontrado mayor diferencia entre ambos grupos. En el grupo con hormona, el resultado que se obtiene al final de la observación es de un 46% de la amplitud inicial preoperatoria. En el grupo sin hormona, se alcanza un 33% de la amplitud preoperatoria. Nuestros resultados en la amplitud del potencial motor son inferiores a los encontrados en la literatura^{157,209}, aunque en estos trabajos el periodo de seguimiento es de veinte semanas y/o el modelo utilizado es el de sección y sutura del nervio ciático, diferente a nuestro modelo experimental de resección de 5 milímetros del nervio cubital.

Como se mencionó anteriormente, durante las dos primeras semanas postoperatorias, se realizó una medición neurofisiológica aleatorizada de individuos en ambos grupos, con el fin de depurar la técnica de medición, y tener una aproximación del tiempo de regeneración. Esto motivó que el número de determinaciones no fuese homogéneo en ambos grupos, provocando que al realizar el análisis estadístico se encontrase de forma significativa que, tanto la velocidad de conducción como la amplitud del potencial motor, en el nervio cubital, fuese mayor en el grupo que no recibió GH.

Simultáneamente al registro neurofisiológico del nervio cubital, se llevó a cabo el estudio de velocidad de conducción y de amplitud de potencial motor del nervio mediano, para objetivar el efecto de la hormona de crecimiento sobre un nervio no lesionado. Obteniendo un efecto significativamente positivo en la velocidad de conducción en la 7^a-8^a semana y en la amplitud en la 3^a-4^a semana, en el grupo que recibió hormona. Este resultado puede estar en relación con el efecto mecánico del tubo de PVC implantado en el nervio cubital adyacente, que podría afectar a la conducción del potencial de acción nervioso, y sobre el que la hormona de crecimiento parece actuar de forma positiva.

En el presente trabajo, el análisis morfológico del nervio cubital, mostró en los nervios regenerados bajo el efecto de la GH, un mayor grosor macroscópico. Este hallazgo está en consonancia con lo encontrado en el estudio microscópico, donde se pudo observar, una mejor organización axonal, una mayor densidad de fibras nerviosas, mayor mielinización, menor grado de fibrosis y menos tejido de granulación endoneural en el grupo de ratas que se le administró hormona. Debido a que nuestra observación fue cualitativa, no se pudo realizar cuantificación del número de fibras regeneradas, así como del grosor de dichas fibras o del grosor de la mielina. En otros trabajos en la literatura se han encontrado hallazgos similares en los nervios periféricos regenerados con GH. Cuando se lleva a cabo un análisis cuantitativo en estos nervios regenerados bajo el efecto de la hormona y se compara con nervios regenerados sin la hormona, se obtiene que la GH genera un mayor grosor axonal y de la vaina de mielina de forma significativa, sin embargo en algunos estudios no hay diferencia en el número total de fibras mielinizadas¹⁵⁷.

Es importante resaltar que la presencia de un gran número de brotes axonales en el cono de regeneración nerviosa generalmente se correlaciona con un pobre resultado funcional²¹⁰, mientras que el diámetro axonal se correlaciona directamente con la velocidad de conducción y es habitualmente un buen marcador de regeneración nerviosa²¹¹. En relación con lo mencionado anteriormente, se debe tener en cuenta que en un nervio regenerado, previamente lesionado por aplastamiento o sección, se suele encontrar un mayor número de fibras mielinizadas respecto a un nervio sano, y que este hallazgo no se correlaciona con la amplitud del potencial motor. Esto se debe a que las fibras regeneradas mielinizadas pueden no ser motoras y ser sensitivas; y a que los brotes axonales pueden crecer en una dirección anómala, ocasionando una inadecuada reinervación del tejido muscular²¹². De la misma manera parece no existir buena correlación entre el número total de fibras gruesas que se objetiva en un nervio regenerado y la velocidad de conducción, dependiendo ésta última de un pequeño número de las fibras más gruesas que hayan crecido²⁰⁹. Nuestros resultados muestran una buena correlación entre la mejoría en la velocidad de conducción, la amplitud y el análisis cualitativo histológico. Se debe mencionar que el modelo utilizado en el presente trabajo consistió en sección y separación de ambos extremos del nervio lesionado; modelo diferente al de aplastamiento y al modelo de sección y sutura termino-terminal del nervio, utilizado en gran número de trabajos.

El número total de fibras encontradas en los nervios que regeneran tras un aplastamiento es mayor que cuando el nervio es seccionado y reparado, esto es debido a una mayor ramificación tras la sección, menor grado de amputación de los brotes axonales, que traduce un baja especificidad en la reinervación²¹³. Hecho que se observa de forma tardía en la regeneración de un nervio tras sufrir aplastamiento. Al igual que ocurre de forma fisiológica en un nervio sano, existe una maduración del nervio lesionado, donde se puede observar un aumento cronológico en el número de fibras gruesas. En el aplastamiento del nervio el número de fibras gruesas alcanza un valor similar al del nervio sano aproximadamente, sin embargo en el nervio seccionado el aumento es más tardío y no alcanza el número de fibras gruesas que se puede observar en el nervio aplastado²⁰⁹.

Cuando analizamos la regeneración de un nervio periférico seccionado y suturado en ratón, se debe tener en cuenta que al menos un 20% de las motoneuronas

regeneradas, reinervarán un músculo antagonista al que inervaban antes de la lesión²¹⁴. Del mismo modo, hasta un 60% de los axones aferentes sensitivos del músculo, tras una sección del nervio femoral en la rata, experimentan una regeneración anómala al inervar territorio cutáneo²¹⁵.

Hay muchos factores que influyen en la recuperación de una lesión de nervio periférico, incluyendo la edad del paciente y sus comorbilidades. Sin embargo, la variable más importante es la cantidad de tiempo hasta la reinervación del músculo y la piel²¹⁶. Esto se demuestra en los malos resultados que se obtienen en pacientes en los que ocurre una lesión muy proximal nerviosa o en los que se demora la reparación nerviosa. La denervación condiciona un proceso degenerativo que impide la regeneración y minimiza el grado de recuperación funcional adquirible con la reinervación. Sin la unión con el nervio, el músculo pierde volumen y se fibrosa, haciendo que las placas neuromusculares sean menos receptivas a la reinervación²¹⁷. A medida que el músculo se atrofia, la cantidad de fuerza contráctil recuperable es paulatinamente reducida²¹⁸. Hay que tener en cuenta que las células de Schwann que se encuentran en el segmento distal a la lesión pierden interacción axonal y pasan a un estado quiescente. En cuanto las células de Schwann dejan de proliferar y de secretar factores neurotróficos, la regeneración axonal se ve afectada de forma severa^{219,220}. La mayoría de las terapias experimentales que se han estudiado se basan en mejorar la regeneración del nervio periférico lesionado, intentando promover la regeneración axonal. Sin embargo, en la terapia ideal se debería actuar también sobre el músculo denervado y sobre las células de Schwann.

Aunque en nuestro estudio no hemos realizado un estudio histológico del músculo inervado por el nervio cubital seccionado, diferentes trabajos en la literatura demuestran el efecto positivo de la GH en disminuir el grado de fibrosis muscular y en aumentar el número de placas neuromusculares en el músculo denervado. Aunque se demostró que la GH aumentó el número de axones mielinizados, en contraste con otros trabajos¹⁵⁷; el efecto positivo a nivel muscular, puede ser por el aumento en la velocidad y en la cantidad de número de fibras nerviosas que regeneraron, o bien por un efecto local de la GH en la fibra muscular²²¹. De manera similar la administración local de IGF-1 en un nervio seccionado consigue un mayor mantenimiento de la estructura de la unión neuromuscular¹⁶⁹.

Es posible que la terapia con GH tenga potencial en clínica traslacional. A diferencia de otros tratamientos experimentales que han sido estudiados como terapia en lesiones de nervio periférico, la GH está aprobada para uso en humanos, y se conoce bien su perfil de seguridad.

Los efectos secundarios del tratamiento con GH incluyen, empeoramiento del control de la glucemia, artralgias y síndrome del túnel carpiano. Existe un riesgo teórico asociado al tratamiento con GH de desarrollar una neoplasia debido al efecto mitogénico y antiapoptótico de la vía GH-IGF1. Sin embargo, no ha habido estudios concluyentes a este respecto. La mayoría de estudios epidemiológicos que han evaluado la incidencia de cáncer en población infantil tratados con GH demostraron un bajo riesgo de desarrollo de un tumor²²², y en adultos la administración de GH no ha mostrado un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia²²³.

Sí es cierto que existe expresión de la hormona y su receptor en una serie de tipos tumorales (mama, colon, leucemia o próstata). Esto no significa, sin embargo, que la hormona promueva el desarrollo tumoral, si bien podría favorecerlo de forma acorde con sus efectos proliferativos y antiapoptóticos, y el hecho de que prácticamente se expresa, de forma fisiológica, en todos los tejidos. Sin embargo, incluso este supuesto es cuestionable. Diferente es el caso de la GH expresada en la periferia, donde las propiedades oncogénicas de la GH son exclusivas de la hormona producida localmente, la que actúa de forma autocrina. La GH administrada exógenamente imita los efectos de la secretada por la hipófisis y no induce transformaciones oncogénicas²²⁴.

La GH exógena y la autocrina regulan de forma diferente la expresión de una serie de genes, probablemente por el distinto patrón con el que una y otra alcanzan las células: pulsátil y secretada a altas concentraciones la primera, y de forma tónica y a bajos niveles la segunda. Mientras la GH exógena induce una activación transitoria de la cinasa activada por mitógenos (cinasa p44/42)²²⁵, la hormona producida de forma autocrina lleva a una activación mantenida de este mitógeno, durante al menos 48 h. Estos efectos tan diferentes, a nivel oncogénico, de la GH exógena y la autocrina son plenamente concordantes con el gran número de datos clínicos acerca de pacientes tratados con la hormona, sin que esto se refleje en un incremento del número de neoplasias con relación a la población normal. Muy distinto es el efecto que el IGF-1, al

igual que la insulina, tiene sobre la inducción de proliferaciones anómalas, algo que actualmente parece estar perfectamente contrastado, cuando una y otra hormona se encuentran en altas concentraciones en plasma. La administración de la GH, por su inducción de expresión del IGF-1, debe llevarse a cabo, por tanto, en dosis que no eleven la tasa del IGF-1 circulante a valores superiores a 2 desviaciones estándares de la media normal para el grupo de edad al que pertenece el paciente tratado.

Si bien en el momento actual la administración de la GH está fundamentalmente restringida a pacientes con déficit de la hormona, otras posibles aplicaciones podrían ser el tratamiento agudo del daño cerebral (bien sea de origen traumático o hipoxicoisquémico), la regeneración nerviosa central o periférica y el tratamiento agudo de la anoxia perinatal para prevención de la parálisis cerebral. Éstos serían los procesos más susceptibles, y frecuentes, que podrían tratarse de forma eficaz con la hormona¹⁷³.

En cualquier caso, aunque parece que la GH actúa de forma positiva en la recuperación funcional de un nervio lesionado, estos resultados no se han confirmado en humanos. Por tanto, antes de su posible uso en pacientes con una lesión de nervio periférico, habrá que hacer un balance entre los posibles riesgos asociados al tratamiento y los beneficios teóricos que se pueden alcanzar.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

Nuestro trabajo muestra el efecto positivo de la administración de la hormona de crecimiento recombinante humana (Somatropina, GH) en la regeneración del nervio cubital de rata. Los resultados objetivan que la GH estimula la regeneración y crecimiento axonal a través de un defecto crítico en un nervio seccionado.

El modelo utilizado en el presente trabajo es válido para cuantificar el efecto terapéutico de la GH en la regeneración de un nervio periférico lesionado. Así mismo este modelo permite obtener diferencias entre los dos grupos estudiados, grupo con GH y grupo sin GH, en un periodo corto de observación.

A nivel neurofisiológico, la GH es beneficiosa en la regeneración nerviosa, ya que en el grupo de nervios donde sus axones crecen bajo su efecto, se consiguen mejores valores en la velocidad de conducción nerviosa desde la tercera semana de seguimiento, siendo significativa a partir de la quinta semana; y en cuanto a la amplitud del potencial motor, se obtienen valores mayores a partir de la quinta semana de seguimiento, respecto al grupo que no recibió la hormona.

En el análisis histológico, encontramos en el grupo que recibió hormona una óptima arquitectura del nervio con una buena densidad de fibras nerviosas, acompañada de una aceptable mielinización, con escaso tejido de granulación y fibrosis endoneural.

Los resultados del presente trabajo sugieren el posible efecto beneficioso que podría tener la terapia con GH, administrada de forma sistémica, en el paciente con una lesión de un nervio periférico.

BIBLIOGRAFÍA

9. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Evans GR. Challenges to nerve regeneration. *Semin Surg Oncol*. 2000;19:312-18.
2. Ruijs AC, Jaquet JB, Kalmijn S, Giele H, Hovius SE. Median and ulnar nerve injuries: a meta-analysis of predictors of motor and sensory recovery after modern microsurgical nerve repair. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116:484-94.
3. Saadat S, Eslami V, Rahimi-Movaghar V. The incidence of peripheral nerve injury in trauma patients in Iran. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg*. 2011;17:539-44.
4. Noble J, Munro CA, Prasad VS. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. *J Trauma*. 1998;45:116-22.
5. Rosberg HE, Dahlin LB. Epidemiology of hand injuries in a middle sized city in southern Sweden: a retrospective comparison of 1989 and 1997. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2004;38:347-55.
6. Kouyoumdjian JA. Peripheral nerve injuries: a retrospective survey of 456 cases. *Muscle Nerve*. 2006;34:785-8.
7. Eser F, Aktekin LA, Bodur H, Atan C. Etiological factors of traumatic peripheral nerve injuries. *Neurol India*. 2009;57:434-7.
8. Saxena P, Cutler L, Feldberg L. Assessment of the severity of hand injuries using hand injury severity score, and its correlation with the functional outcome. *Injury*. 2004;35:511-6.
9. Liao IC, Wan H, Qi S, et al. Preclinical evaluations of acellular biological conduits for peripheral nerve regeneration. *J Tissue Eng*. 2013;4:1-10.
10. Rosberg HE, Carlsson KS, Dahlin LB. Prospective study of patients with injuries to the hand and forearm: costs, function, and general health. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2005:360-9.
11. Eriksson M, Karlsson J, Carlsson KS, Dahlin LB, Rosberg HE. Economic consequences of accidents to hands and forearms by log splitters and circular saws: cost of illness study. *J Plast Surg Hand Surg*. 2011;45:28-34.
12. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve*. 2000;23:863-73.

13. Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87:381-5.
14. Telleria JJ, Safran MR, Harris AH, Gardi JN, Glick JM. Risk of sciatic nerve traction injury during hip arthroscopy, is it the amount or duration? An intraoperative nerve monitoring study. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:2025-32.
15. Narakas AO. The treatment of brachial plexus injuries. *Int Orthop.* 1985;9:29-36.
16. Artico M, Cervoni L, Nucci F, Guiffre R. Birthday of peripheral nerve system surgery: The contribution of Gabriele Ferrara (1543-1627). *Neurosurgery.* 1996;39:380-3.
17. Huber G. Transplantation of peripheral nerves. *Archives of Neurology and Psychology.* 1919;2:466.
18. Naff N, Ecklund JM. History of peripheral nerve surgery techniques. *Neurosurg Clin N Am.* 2001;12:197-09.
19. Seddon H. The use of autogenous grafts for the repair of large gaps in peripheral nerves. *Br J Surg.* 1947;35:151-67.
20. Seddon H. Three types of nerve injury. *Brain.* 1943;66:237.
21. Sunderland S. The history of nerve repair. Nerve injuries and their repair. Edimburg: Churchill Livingstone, 1991.
22. Millesi H, Meissl G, Berger A. The interfascicular nerve grafting of the median and ulnar nerves. *J Bone Joint Surg.* 1972;54:727-50.
23. Mackinnon SE, Hudson AR. Clinical application of peripheral nerve transplantation. Annual Meeting of the American Association of Plastic Surgeons, S. Antonio, Texas. April, 1991.
24. Guyton A. Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1994.
25. Paniagua R, Nistal M, Sesma P, et al. Citología e histología vegetal y animal. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, 2002.
26. Wavreille G, Baroncini M, Fontain C. Anatomía, histología y fisiología del nervio periférico. *EMC - Aparato Locomotor.* 2011;44:1-9.
27. Lundborg G. Nerve Injury and Repair. New York: Churchill Livingstone, 1988.
28. Selander D, Marisson LG, Karlsson L, Svanvil J. Adrenergic vasoconstriction in peripheral nerves of the rabbit. *Anesthesiology.* 1985;62:6-10.

29. Stewart JD. Peripheral nerve fascicles: anatomy and clinical relevance. *Muscle Nerve*. 2003;28:525-41.
30. Sunderland S, Marshall RD, Swaney WE. The intraneural topography of the circumflex musculocutaneous and obturator nerves. *Brain*. 1959;82:116-29.
31. Wang H, Ma F, Wang F, Liu D, Li X, Du S. Identification of motor and sensory fascicles in peripheral nerve trunk using immunohistochemistry and micro-Raman spectroscopy. *J Trauma*. 2011;71:1246-51.
32. Sunderland S. The connective tissues of peripheral nerves. *Brain*. 1965;88:841-54.
33. Waggener JD, Beggs J. The membranous covering of neural tissues: an electron microscopy study. *J Neuropath Exp Neurol*. 1967;26:412-26.
34. Salonen V. Connective tissue reactions to peripheral nerve injury. *Ann Univ Turku*. 1987;28:1-8.
35. Osawa T, Ide C. Changes in thickness of collagen fibrils in the endo and epineurium of mouse sciatic during development. *Acta Anat*. 1986;125:245-51.
36. Paetau, Mellstrom K, Vaheri A, Haltia M. Distribution of a major connective tissue protein fibronectin, in normal and neoplastic human nerve tissue. *Acta Neuropathol*. 1980;51:47-51.
37. Lieberman AR. The connective tissue elements of the mammalian nodose ganglion. An electron microscope study. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*. 1968;89: 95-111.
38. Burkel WE. Perineurium, endoneurium and tissue space in peripheral nerve. *Anat Rec*. 1966;154:325-49.
39. Cauley KA, Filippi CG. Diffusion-tensor imaging of small nerve bundles: cranial nerves, peripheral nerves, distal spinal cord, and lumbar nerve roots-clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201:326-35.
40. Kristensson K, Olsson Y. The perineurium as a diffusion barrier to protein tracers. Differences between mature and immature animals. *Acta Neuropath*. 1971;17:127-38.
41. Seneviratne KN, Peiris OA. The role of diffusion barriers in determining the excitability of peripheral nerve. *Acta Neuropath*. 1985;68:259-62.
42. Usbiki T, Ide C. Three-dimensional architecture of the endoneurium with special reference to the collagen fibril arrangement in relation to nerve fibers. *Acta Histol Jap*. 1986;49:553-63.

43. Schubert T, Friede RL. The role of the endoneurial fibroblasts in myelin degradation. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1981;40:134-54.
44. Esplin DW. Independences of conduction velocity among myelinated fibers in cat nerve. *J Neurophysiol*. 1962;25:805-21.
45. Low PA, Lagelund TD, Mc Manis PG. Nerve blood flow and oxygen delivery in normal, diabetic and ischemic neuropathy. *Int Rev Neurobiol*. 1989;31:355-38.
46. Marcarian HQ, Smith RD. A quantitative study on the vasa nervorum in the ulnar nerve cats. *Anat Rec*. 1968;161:105-10.
47. Goedee HS, Brekelmans GJ, Visser LH. Multifocal enlargement and increased vascularization of peripheral nerves detected by sonography in CIDP: A pilot study. *Clin Neurophysiol*. 2014;125:154-59.
48. Kline DG, Hackett ER, Davis GD, Myers MB. Microcirculation of peripheral nerves. *J Neurosurg*. 1975;42:114-21.
49. Hromada J. On the nerve supply of the connective tissue of some peripheral nervous system, components. *Acta Anat*. 1963;55:343-52.
50. Rechthand E, Horney FD. Evidence for passage of cerebrospinal fluid along spinal nerves. *Can Med Ass J*. 1968;98:71-4.
51. Carrero G. Fascicular anatomy, nervi nervorum, and paresthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28:72-3.
52. Bray GM, Rasminsky R, et al. Interactions between axons and their sheath cells. *Ann Rev Neurosci*. 1981;4:127-62.
53. Komiyama A, Susuki K. Age related differences in proliferative response of Schwann cells during wallerian degeneration. *Brain Res*. 1992;573:267-75.
54. Ratner M, Bunge R, Glaser L. Schwann cell proliferation in vitro. *Ann NY Acad Sci*. 1986;486:170-81.
55. Davis J, Stroobant P. Platelet-derived growth factors and fibroblast growth factors are mitogens for rat Schwann cells. *J Cell Biol*. 1990;110:1353-60.
56. Muir D, Varon S, Manthorpe M. Schwann cell proliferation is under negative autocrine control. *J Cell Biol*. 1990;111:2666.
57. Jessen KR, Mirsky R. Schwann cell precursors and their development. *Glia*. 1991;4:185-95.
58. Komiyama A, Susuki K. Age related changes in attachment and proliferation of mouse Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res*. 1991;29:308-12.

59. Askanas V, Engel K. Human Schwann cells in tissue culture. Histochemical and ultrastructural studies. *Arch Neurol*. 1980;37:329-37.
60. Dubois-Dalcq M, Rentier B, Baron A. Structure and behavior of rat primary and secondary Schwann cells in vitro. *Exp Cell Res*. 1981;131:283-97.
61. Terzis JK, Smith KL. The Peripheral Nerve. Structure Function and Reconstruction. New York: Raven Press, 1990.
62. Salzer MJ, Pedraza L, Brown M, et al. Structure and function of the myelin associated glycoproteins. *Ann NY Acad Sci*. 1990;650:302-6.
63. Elridge ChF, Bunge ME, Bunge RP, et al. Differentiation of axonal related Schwann cells in vitro. *J Cell Biol*. 1987;105:1023-34.
64. Ross M, Romrell LJ, Kaye G. Histología texto y atlas. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1997.
65. Dyck I, James P, Thomas I. Peripheral Neuropathy. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
66. Morrel P, Quarles RH, Norton WT. Formation structure and biochemistry of myelin. New York: Raven Press, 1989.
67. Gould RM. Metabolic Organization of the myelinating Schwann Cells. *Ann NY Acad Sci*. 1990;605:44-54.
68. Duphin E, Baroffio A, Dulac C, et al. Schwann cell differentiation in conal cultures of the neural crest is evidenced by the anti-Schwann cell myelin protein monoclonal antibody. *Proc Natl Acad Sci*. 1990;87:1119-23.
69. Bunge RP, Bunge M, Elridge Ch. Linkage between axonal ensheiment and basal lamina production by Schwann cells. *Ann Rev Neurosci*. 1986;9:305-28.
70. Bunge ME, Deanet AC. Schwann cell function depends upon axonal signals and basal lamina components. *Ann NY Acad Sci*. 1990;580:281-29.
71. Carey DJ, Elridge ChF, Cornbrooks CJ, et al. Biosynthesis of type IV collagen by Rat Schwann cells. *J Cell Biol*. 1983;87:473-79.
72. Lemke G. Unwrapping the genes of myelin. *Neuron*. 1988;1:535-54.
73. Wood WP, Moya F, Eldridge Ch. et al. Studies of the initiation of myelination by Schwann cells. *Ann NY Acad Sci*. 1990;605:1-14.
74. Taniuchi M, Clark HB, Schweitzer JB, et al. Expression of nerve growth factor receptors by Schwann cells of axotomized peripheral nerves. Ultrastructural location. Suppression by axonal contact and binding properties. *J Neurosci*. 1988;8:2:664-81.

75. Calcutt NA, Muir D, Powell HC, et al. Reduced ciliary neurotrophic factor like activity in nerves from diabetic or galactose fed rats. *Brain Res.* 1992;579:320-4.
76. Rieger F, Nicolette M. Pincon-Ravmond M, et al. Distribution and role in regeneration of N-CAM in the basal laminae of muscle and Schwann cells. *J Cell Biol.* 1988;107:707-19.
77. Brushart TM, Hoffman PN, Royall RM, Murinson BB, Witzel C, Gordon T. Electrical stimulation promotes motoneuron regeneration without increasing its speed or conditioning the neuron. *J Neurosci.* 2002;22:6631–8.
78. Makwana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *FEBS J.* 2005;272:2628–38.
79. Reid AJ, Shawcross SG, Hamilton AE, Wiberg M, Terenghi G. N-acetylcysteine alters apoptotic gene expression in axotomised primary sensory afferent subpopulations. *Neurosci Res.* 2009;65:148–55.
80. McKay A, Brannstrom T, Wiberg M, Terenghi G. Primary sensory neurons and satellite cells after peripheral axotomy in the adult rat: timecourse of cell death and elimination. *Exp Brain Res.* 2002;142:308–18.
81. Cajal RS. Degeneration and regeneration of the nervous system. London: Oxford University Press, 1928.
82. Goldberg JL, Barres BA. The relationship between neuronal survival and regeneration. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23:579-12.
83. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus.* 2004;16:E1.
84. Ide C. Peripheral nerve regeneration. *Neurosci Res.* 1996;25:101–21.
85. Griffin JW, Hogan MV, Chhabra AB, Deal DN. Peripheral nerve repair and reconstruction. *J Bone Joint Surg. Am.* 2013;95:2144–51.
86. Baron-Var Evercooren A, Kleinman HK, Ohno S, Marangos P, Schwartz JP, Dubois-Dalcq ME. Nerve growth factor, laminin and fibronectin promote neurite growth in human fetal sensory ganglia cultures. *J Neurosci Res.* 1982;8:179-93.
87. Gutmann E. Denervation and disuse atrophy in crosstriated muscle. *Rev Can Biol.* 1962;21:353–65.
88. Koeppen AH. Wallerian degeneration: history and clinical significance. *J Neurol Sci.* 2004;220:115-7.

89. Bradley WG, Asbury AM. Duration of synthesis phase in neurilemma cells in mouse sciatic nerve during degeneration. *Exp Neurol*. 1970;26:275-82.
90. Mikol DD, Scherer SS, Duckett SJ, et al. Schwann cell caveolin-1 expression increases during myelination and decreases after axotomy. *Glia*. 2002;38:191-9.
91. Yao D, Li M, Shen D, et al. Expression changes and bioinformatic analysis of Wallerian degeneration after sciatic nerve injury in rat. *Neurosci Bull*. 2013;29:321-32.
92. Lassner F, Schaller G, Steinhoff G. Cellular mechanism of rejection and regeneration in peripheral nerve allografts. *Transplantation*. 1989;48:386-92.
93. Howard L, Wyatt S, Nagappan G, Davies AM. ProNGF promotes neurite growth from a subset of NGF-dependent neurons by a p75NTR-dependent mechanism. *Development*. 2013;140:2108-17.
94. Feneley MR, Fawcett JW, Keynes RJ. The role of Schwann cells in the regeneration of peripheral nerve axons through muscle basal lamina grafts. *Exp Neurol*. 1991;114:275-85.
95. Seckel BR, Ryan SE, Simons JE, Gagne RG, Watkins E. Vascularized versus nonvascularized nerve grafts: An experimental structural comparison. *Plast Reconstr Surg*. 1986;78:211-20.
96. Moore AM, MacEwan M, Santosa KB, et al. Acellular nerve allografts in peripheral nerve regeneration: a comparative study. *Muscle Nerve*. 2011;44:221-34.
97. Fricker FR, Antunes Martins A, Galino J, et al. Axonal neuregulin 1 is a rate limiting but not essential factor for nerve remyelination. *Brain*. 2013;136:2279-97.
98. Politis MJ, Ederle K, Spencer PS. Tropism in nerve regeneration in vivo. Attraction of regenerating axons by diffusible factors derived from cells in distal nerve stumps of transected peripheral nerves. *Brain Research*. 1982;253:1-12.
99. Gordon T. The role of neurotrophic factors in nerve regeneration. *Neurosurg Focus*. 2009;26:E3.
100. Gupta SK, Pringle J, Poduslo JF, Mezei C. Induction of myelin genes during peripheral nerve remyelination requires a continuous signal from the ingrowing axon. *J Neurosci Res*. 1993;34:14-23.
101. Bunge RP. Expanding roles for the Schwann cell: ensheathment, myelination, trophism and regeneration. *Curr Opin Neurobiol*. 1993;3:805-9.

102. Obremski VJ, Wood PM, Bunge MB. Fibroblasts promote Schwann cell basal lamina deposition and elongation in the absence of neurons in culture. *Dev Biol.* 1993;160:119-34.
103. Dahlin LB, Stenberg L, Luthman H, Thomsen NO. Nerve compression induces activating transcription factor 3 in neurons and Schwann cells in diabetic rats. *Neuroreport.* 2008;19:987-90.
104. Saito H, Dahlin LB. Expression of ATF3 and axonal outgrowth are impaired after delayed nerve repair. *BMC Neurosci.* 2008;9:88.
105. Kataoka K, Kanje M, Dahlin LB. Induction of activating transcription factor 3 after different sciatic nerve injuries in adult rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2007;4:158-66.
106. Hanz S, Perlson E, Willis D, et al. Axoplasmic importins enable retrograde injury signaling in lesioned nerve. *Neuron.* 2003;40:1095-104.
107. Lund LM, Machado VM, McQuarrie IG. Increased beta-actin and tubulin polymerization in regrowing axons: relationship to the conditioning lesion effect. *Exp Neurol.* 2002;178:306-12.
108. Ma W, Eisenach JC. Cyclooxygenase 2 in infiltrating inflammatory cells in injured nerve is universally up-regulated following various types of peripheral nerve injury. *Neuroscience.* 2003;121:691-704.
109. Dosios T. Neuroapraxia. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:791-2.
110. Ohana M, Quijano-Roy S, Colas F, Lebreton C, Vallée C, Carlier RY. Axonotmesis of the sciatic nerve. *Diagn Interv Imaging.* 2012;93:398-400.
111. Rosaria R, Daniele C, De Franco P, Erra C, Ceruso M, Padua L. Ultrasound study is useful to discriminate between axonotmesis and neurotmesis also in very small nerves: a case of sensory digital ulnar branch study. *Med Ultrason.* 2012;14:352-4.
112. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain.* 1951;74:491-516.
113. Mackinnon SE, Dellon AL. Surgery of peripheral nerves. New York: Thieme Medical Publishers, 1988.
114. Mark G, Burnett MD, Eric L, Zager MD. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus.* 2004;16:1-7.
115. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:1951-65.

- 116.Kraft GH. Fibrillation amplitude and muscle atrophy following peripheral nerve injury. *Muscle Nerve*. 1990;13:814–21.
- 117.Fisher MA. H reflex and F wave: physiology and clinical indications. *Muscle Nerve*. 1992;15:1223–33.
- 118.Dorfman LJ. Quantitative clinical electrophysiology in the evaluation of nerve injury and regeneration. *Muscle Nerve*. 1990;13:822-8.
- 119.Brandstater ME, Fullerton M. Sensory nerve conduction studies in cervical root lesions. *Can J Neurol Sci*. 1983;10:152.
- 120.Sillman JS, Niparko JK, Lee SS, Kileny PR. Prognostic value of evoked and standard electromyography in acute facial paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107:377–81.
- 121.Kline DG. Surgical repair of peripheral nerve injury. *Muscle Nerve*. 1990;13:843-52.
- 122.Battiston B, Geuna S, Ferrero M, Tos P. Nerve repair by means of tubulization: literature review and personal clinical experience comparing biological and synthetic conduits for sensory nerve repair. *Microsurgery*. 2005;25:258-67.
- 123.Höke A. Mechanisms of Disease: what factors limit the success of peripheral nerve regeneration in humans?. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:448-54.
- 124.McManamny DS. Comparison of microscope and loupe magnification: assistance for the repair of median and ulnar nerves. *Br J Plast Surg*. 1983;36:367-72.
- 125.Wu JJ, Lollo L, Grabinsky A. Regional anesthesia in trauma medicine. *Anesthesiol Res Pract*. 2011;713281.
- 126.Schmidhammer R, Zandieh S, Hopf R, et al. Alleviated tension at the repair site enhances functional regeneration: the effect of full range of motion mobilization on the regeneration of peripheral nerves. Histologic, electrophysiologic, and functional results in a rat model. *J Trauma*. 2004;56:571-84.
- 127.Brown PW. Factores que influyen en el éxito de la reparación quirúrgica de los nervios periféricos. Guanabara: Ed. Guanabara Koogan SA, 1972.
- 128.Bora FW. A comparison of epineurial, perineurial and epiperineurial methods of nerve suture. *Clin Orthop Relat Res*. 1978;133:91-4.
- 129.Seddon H J. Nerve grafting. *J Bone Joint Surg*. 1963;45:449-61.
- 130.Gruber H. Identification of motor and sensory funiculi in cut nerves and their selective reunion. *Br J Plast Surg*. 1976;29:70-3.

131. Mackinnon SE, Doolabh VB, Novak CB, Trulock EP. Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:1419-29.
132. Itoh S, Shinomiya K, Samejima H, Ohta T, Ishizuki M, Ichinose S. Experimental study on nerve regeneration through the basement membrane tubes of the nerve, muscle, and artery. *Microsurgery*. 1996;17:525-34.
133. Chiu DT, Janecka I, Krizek TJ, Wolff M, Lovelace RE. Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. *Surgery*. 1982;91:226-33.
134. García B, Barrio P, Simón C, et al. Regeneration of critical injuries of the peripheral nerve with growth factors. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2013;57:162-9.
135. Battiston B, Tos P, Conforti LG, Geuna S. Alternative techniques for peripheral nerve repair: conduits and end-to-side neuroorrhaphy. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;100:43-50.
136. Strautch B. Determining the maximal length of a vein conduit used as an interposition graft for nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg*. 1996;12:521-7.
137. Lundborg G, Hansson HA. Regeneration of peripheral nerve through a performed tissue space. Preliminary observations on the reorganization of regenerating nerve fibres and perineurium. *Brain Res*. 1979;178:573-6.
138. Yang YC, Shen CC, Cheng HC, Liu BS. Sciatic nerve repair by reinforced nerve conduits made of gelatin-tricalcium phosphate composites. *J Biomed Mater Res*. 2011;96:288-300.
139. Lundborg G, Rosén B, Dahlin L, Holmberg J, Rosén I. Tubular repair of the median or ulnar nerve in the human forearm: a 5-year follow-up. *J Hand Surg Br*. 2004;29:100-7.
140. Schlosshauer B, Dreesmann L, Schaller HE, Sinis N. Synthetic nerve guide implants in humans: a comprehensive survey. *Neurosurgery*. 2006;59:740-7.
141. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000;8:243-52.
142. Alnot JY. Traumatic brachial plexus lesions in the adult: indications and results. *Microsurgery*. 1995;16:22-9.
143. Oberlin C, Béal D, Leechavengvongs S, Salon A, Dauge MC, Sarcy JJ. Nerve transfer to the biceps muscle using a part of the ulnar nerve for C5-C6 avulsion

- of the brachial plexus: anatomical study and report of four cases. *J Hand Surg.* 1994;19:232-7.
144. Tuttle HK. Exposure of the brachial plexus with nerve transplantation. *JAMA.* 1913;61:1515-7.
145. Robla-Costales J, Socolovsky M, Di Masi G. Nerve reconstruction techniques in traumatic brachial plexus surgery. Part 1: Extraplexal nerve transfers. *Neurocirugía.* 2011;22:507-20.
146. Aydin A, Ozkan T, Aydin HU, et al. The results of surgical repair of sciatic nerve injuries. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2010;44:48-53.
147. Barde YA. What, if anything, is a neurotrophic factor?. *Trends Neurosci.* 1988;11:343-6.
148. Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool.* 1951;116:321-61.
149. Neff NT, Prevette D, Houenou LJ, et al. Insulin-like growth factors: putative muscle-derived trophic agents that promote motoneuron survival. *J Neurobiol.* 1993;24:1578-88.
150. Caroni P, Grandes P. Nerve sprouting in innervated adult skeletal muscle induced by exposure to elevated levels of insulin-like growth factors. *J Cell Biol.* 1990;110:1307-17.
151. Kanje M, Skottner A, Sjöberg J, Lundborg G. Insulin-like growth factor I (IGF-I) stimulates regeneration of the rat sciatic nerve. *Brain Res.* 1989;486:396-8.
152. Yu H, Peng J, Guo Q, et al. Improvement of peripheral nerve regeneration in acellular nerve grafts with local release of nerve growth factor. *Microsurgery.* 2009;29:330-6.
153. Wang PH, Tseng IL, Hsu S. Bioengineering approaches for guided peripheral nerve regeneration. *J Med Biol Eng.* 2011;31:151-9.
154. Santos X, Rodrigo J, Hontanilla B, Bilbao G. Evaluation of peripheral nerve regeneration by nerve growth factor locally administered with a novel system. *J Neurosci Methods.* 1998;85:119-27.
155. Lewin SL, Utley DS, Cheng ET, Verity AN, Terris DJ. Simultaneous treatment with BDNF and CNTF after peripheral nerve transection and repair enhances rate of functional recovery compared with BDNF treatment alone. *Laryngoscope.* 1997;107:992-9.

-
156. Fujimoto E, Mizoguchi A, Hanada K, Yajima M, Ide C. Basic fibroblast growth factor promotes extension of regenerating axons of peripheral nerve. In vivo experiments using a Schwann cell basal lamina tube model. *J Neurocytol.* 1997;26:511–28.
157. Devesa P, Gelabert M, González Mosquera T, Gallego R. Growth hormone treatment enhances the functional recovery of sciatic nerves after transection and repair. *Muscle and Nerve.* 2012;45:385-392.
158. Mosahebi A, Fuller P, Wiberg M, Terenghi G. Effect of allogeneic Schwann cell transplantation on peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol.* 2002;173:213–23.
159. McKenzie IA, Biernaskie J, Toma JG, Midha R, Miller FD. Skin derived precursors generate myelinating Schwann cells for the injured and dysmyelinated nervous system. *J Neurosci.* 2006;26:6651–60.
160. Oliveira JT, Mostacada K, De Lima S, Martinez AM. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for improving nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol.* 2013;108:59-77.
161. Devesa J, Esquifino A, Tresguerres JAF. Fisiología Humana, Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana, 1999.
162. Liberman B, Cukiert A: Fisiología y fisiopatología de la hormona de crecimiento. Sao Paulo: Lemos, 2004.
163. Christophidis LJ, Gorba T, Gustavsson M, et al. Growth hormone receptor immunoreactivity is increased in the subventricular zone of juvenile rat brain after focal ischemia: A potential role for growth hormone in injury-induced neurogenesis. *Growth Horm IGF Res.* 2009;19:497–506.
164. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Li JL, Butler A. Somatomedin Hypothesis. *Endocrine Reviews.* 2001;22:13-75.
165. Bush J, Kimball S, O'Connor P, et al. Translational control of protein synthesis in muscle and liver of growth hormone treated pigs. *Endocrinology.* 2003;144:1273-83.
166. Sjöberg J, Kanje M. Insulin-like growth factor (IGF-1) as a stimulator of regeneration in the freeze-injured rat sciatic nerve. *Brain Res.* 1989;485:102-8.
167. Li L, Oppenheim RW, Lei M, Houenou LJ. Neurotrophic agents prevent motoneuron death following sciatic nerve section in the neonatal mouse. *J Neurobiol.* 1994;25:759–66.

168. Hansson HA, Dahlin LB, Danielsen N, et al. Evidence indicating trophic importance of IGF-I in regenerating peripheral nerves. *Acta Physiol Scand.* 1986;126:609-14.
169. Apel PJ, Ma J, Callahan M, et al. Effect of locally delivered IGF-1 on nerve regeneration during aging: an experimental study in rats. *Muscle Nerve.* 2010;41:335-41.
170. Ishii DN, Glazner GW, Whalen LR. Regulation of peripheral nerve regeneration by insulin-like growth factors. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1993;692:172-82.
171. Shiotani A, O'Malley BW, Coleman ME, Alila HW, Flint PW. Reinnervation of motor endplates and increased muscle fiber size after human insulin-like growth factor I gene transfer into the paralyzed larynx. *Hum Gene Ther.* 1998;9:2039–47.
172. Akassoglou K, Akpinar P, Murray S, Strickland S. Fibrin is a regulator of Schwann cell migration after sciatic nerve injury in mice. *Neurosci Lett.* 2003;338:185-8.
173. Devesa J, Reimunde P, Devesa A, Souto S, Lopez-Amado M, Devesa P, et al. Recovery from neurological sequelae secondary to oncological brain surgery in an adult growth hormone-deficient patient after growth hormone treatment. *J Rehabil Med.* 2009;41:775–7.
174. Wang YJ, Zhou CJ, Shi Q, Smith N, Li TF. Aging delays the regeneration process following sciatic nerve injury in rats. *J Neurotrauma.* 2007;24:885-94.
175. Berrocal Y, Almeida VW, Gupta R, Levi A. Transplantation of Schwann cells in a collagen tube for the repair of large, segmental peripheral nerve defects in rats. *J Neurosurg.* 2013;119:720-32.
176. De Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol.* 1982;77:634–43.
177. Bontionti E, Kanje M, Dahlin L. Regeneration and functional recovery in the upper extremity of rats after various types of nerve injuries. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2003;8:159–68.
178. Itoh S, Takakuda K, Kawabata S, et al. Evaluation of cross linking procedures of collagen tubes used in peripheral nerve repair. *Biomaterials.* 2002;23:4475-81.

179. Lorenz U, Marta M, Michael P, et al. Silk fibroin matrices for the controlled release of nerve growth factor (NGF). *Biomaterials*. 2007;28:4449-60.
180. Webber C, Zochodne D. The nerve regenerative microenvironment: early behavior and partnership of axons and Schwann cells. *Exp Neurol*. 2010;223:51-9.
181. Fine EG, Decosterd I, Papaloizos M, Zurn AD. GDNF and NGF released by synthetic guidance channels support sciatic nerve regeneration across a long gap. *Eur J Neurosci*. 2002;15:589-601.
182. Lee AC, Yu VM, Lowe JB, Brenner MJ. Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. *Exp Neurol*. 2003;184:295-303.
183. Boyd JG, Gordon T. Neurotrophic factors and their receptors in axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. *Mol Neurobiology*. 2003;27:277-324.
184. Hoke A, Redett R, Hameed H, Jari R. Schwann cells express motor and sensory phenotypes that regulate axon regeneration. *J Neurosci*. 2006;26:9646-55.
185. Deister C, Schmidt CE. Optimizing neurotrophic factor combinations for neurite outgrowth. *J Neural Eng*. 2006;3:172-9.
186. Tria MA, Fusco M, Vantini G, Mariot R. Pharmacokinetics of nerve growth factor (NGF) following different routes of administration to adult rats. *Exp Neurol* 1994;127:178-83.
187. Gordon T, Boyd JG, Sulaiman OAR. Experimental approaches to promote functional recovery after severe peripheral nerve injuries. *Eur Surg*. 2005;37:193-203.
188. Haller MF, Saltzman WM. Nerve growth factor delivery systems. *J Control Release*. 1998;53:1-6.
189. Sinis N, Schaller HE, Becker ST, et al. Long nerve gaps limit the regenerative potential of bioartificial nerve conduits filled with Schwann cells. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25:131-41.
190. Shavlakadze T, White JD, Davies M, Hoh JF, Grounds MD. Insulin-like growth factor I slows the rate of denervation induced skeletal muscle atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2005;15:139-46.
191. Radtke C, Vogt PM. Peripheral nerve regeneration: a current perspective. *Eplasty*. 2009;9:e47.

192. Aberg ND, Brywe KG, Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. *Scientific World J.* 2006;18:53–80.
193. Battiston B, Raimondo S, Tos P, et al. Tissue engineering of peripheral nerves. *Int Rev Neurobiol.* 2009;87:225–50.
194. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery.* 1998;18:397–405.
195. Kanje M, Skottner A, Lundborg G. Effects of growth hormone treatment on the regeneration of rat sciatic nerve. *Brain Res.* 1988;475:254–8.
196. Van Wyk JJ. *Hormonal Proteins and Peptides.* New York: Academic Press, 1984.
197. Baudet ML, Rattray D, Martin BT, Harvey S. Growth hormone promotes axon growth in the developing nervous system. *Endocrinology.* 2009;150:2758–66.
198. Isgaard J, Aberg D, Nilsson M. Protective and regenerative effects of the GH/IGF-I axis on the brain. *Minerva Endocrinol.* 2007;32:103–13.
199. Devesa J, Devesa P, Reimunde P. Growth hormone revisited. *Med Clin.* 2010;135:665–70.
200. Aberg ND, Johansson I, Aberg MA, et al. Peripheral administration of GH induces cell proliferation in the brain of adult hypophysectomized rats. *J Endocrinol.* 2009;201:141–50.
201. Scheepens A, Mödersheim TA, Gluckman PD. The role of growth hormone in neural development. *Horm Res.* 2005;64:66–72.
202. García F, De la Herran AK, Juárez E, et al. Growth hormone improves hippocampal adult cell survival and counteracts the inhibitory effect of prolonged sleep deprivation on cell proliferation. *Brain Res Bull.* 2011;84:252–7.
203. Cuttler L. Safety and efficacy of growth hormone treatment for idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5502–4.
204. Banerjee I, Clayton PE. Growth hormone treatment and cancer risk. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007;36:247–63.
205. Frykman GK, McMillan PJ, Yegge S. A review of experimental methods measuring peripheral nerve regeneration in animals. *Orthop Clin North Am.* 1988;19:209–19.

206. Buchthal F, Kühl V. Nerve conduction, tactile sensibility, and the electromyogram after suture or compression of peripheral nerve: a longitudinal study in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42:436-51.
207. Fugleholm K, Schmalbruch H, Krarup C. Early peripheral nerve regeneration after crushing, sectioning, and freeze studied by implanted electrodes in the cat. *J Neurosci*. 1994;14:2659-73.
208. Rao T, Wu F, Xing D, et al. Effects of valproic acid on axonal regeneration and recovery of motor function after peripheral nerve injury in the rat. *Arch Bone Joint Surg*. 2014;2:17-24.
209. Wolthers M, Moldovan M, Binderup T, Schmalbruch H, Krarup C. Comparative electrophysiological, functional, and histological studies of nerve lesions in rats. *Microsurgery*. 2005;25:508-19.
210. Fuminori K, Firrell JC, Breidenbach WC. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg*. 1996;98:1264-74.
211. Dellon AL, Mackinnon SE. Selection of the appropriate parameter to measure neural regeneration. *Ann Plast Surg*. 1989;23:197-202.
212. Gramsbergen A, Ijkema-Paassen J, Meek MF. Sciatic nerve transection in the adult rat: abnormal EMG patterns during locomotion by aberrant innervation of hindleg muscles. *Exp Neurol*. 2000;161:183-93.
213. Bodine-Fowler SC, Meyer RS, Moskovitz A, Abrams K, Botte MJ. Inaccurate projection of rat soleus motoneurons: a comparison of nerve repair techniques. *Muscle Nerve*. 1997;20:29-37.
214. English AW. Enhancing axon regeneration in peripheral nerves also increases functionally inappropriate reinnervation of targets. *J Comp Neurol*. 2005;490:427-41.
215. Brushart TM, Tarlov EC, Mesulam MM. Specificity of muscle reinnervation after epineural and individual fascicular suture of the rat sciatic nerve. *J Hand Surg*. 1983;8:248-53.
216. Hoke A, Brushart T. Introduction to special issue: Challenges and opportunities for regeneration in the peripheral nervous system. *Experimental neurology*. 2010;223:1-4.
217. Ma CH, Omura T, Cobos EJ, et al. Accelerating axonal growth promotes motor recovery after peripheral nerve injury in mice. *J Clin Invest*. 2011;121:4332-47.

- 218.Aird RB, Naffziger HC. The pathology of human striated muscle following denervation. *J Neurosurg.* 1953;10:216-27.
- 219.Scheib J, Hoke A. Advances in peripheral nerve regeneration. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:668-76.
- 220.Sulaiman OA, Gordon T. Effects of short and long term Schwann cell denervation on peripheral nerve regeneration, myelination, and size. *Glia.* 2000;32:234-46.
- 221.Tuffaha SH, Budihardjo JD, Sarhane KA, et al. Growth hormone therapy accelerates axonal regeneration, promotes motor reinnervation, and reduces muscle atrophy following peripheral nerve injury. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Feb 11. [Pendiente de publicación].
- 222.Renehan AG, Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:639-57.
- 223.Svensson J, Bengtsson BA. Safety aspects of GH replacement. *Eur J of Endocrinol.* 2009;161:65-74.
- 224.Perry JK, Emerald BS, Mertani HC, Lobie PE. The oncogenic potential of growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 2006;6:277–89.
- 225.Zhu Z, Mukhina S, Zhu T, Mertani HC, Lee KO, Lobie PE. P44/42 MAP kinasedependent regulation of catalase by autocrine human growth hormone protects human mammary carcinoma cells from oxidative stress-induced apoptosis. *Oncogene.* 2005;24:3774–85.

LISTADO DE ABREVIATURAS

10. LISTADO DE ABREVIATURAS

- LNP: Lesión de nervio periférico.
- UE: Unión Europea.
- SNC: Sistema Nervioso Central.
- SNS: Sistema Nervioso Somático.
- SNA: Sistema Nervioso Autónomo.
- mRNA: Ácido Ribonucleico mensajero.
- RER: Retículo endoplásmico rugoso
- PGDF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
- FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos.
- TGF: Factor de crecimiento transformante.
- NGF: Factor de crecimiento nervioso.
- P0: Proteína Cero.
- BDNF: Factor de crecimiento derivado del cerebro.
- GDNF: Factor de crecimiento derivado de la glía.
- NT-3: Neurotrofina 3.
- ATF-3: Factor de transcripción activador 3.
- EMG: Electromiograma.
- PME: Potencial motor evocado.
- PSE: Potencial sensitivo evocado.
- AMP: Amplitud de potencial motor.
- IGF-1: Factor de crecimiento insulínico 1.
- IGF-2: Factor de crecimiento insulínico 2.
- GH: Hormona de crecimiento.
- GHRH: Hormona liberadora de hormona de crecimiento.
- GHBP: Proteína fijadora de hormona de crecimiento.
- GHR: Receptor de hormona de crecimiento.
- JAK: Janus Kinasa.
- IGF-BP: Proteína fijadora de factor de crecimiento insulínico.
- IGFR: Receptor de factor de crecimiento insulínico.
- PVC: policloruro de vinilo.
- BM-MSC: Células madre derivadas de médula ósea.